

Diagnostik af hjertepatienter i almen praksis

Systematisk litteraturgennemgang vedrørende
diagnostik af hjertepatienter i almen praksis via
biomarkøren NT-proBNP

2018



**Diagnostik af hjertepatienter i almen praksis
Systematisk litteraturgennemgang vedrørende diagnostik af hjerte-
patienter i almen praksis via biomarkøren NT-proBNP**

Copyright©:
DEFACTUM®, Region Midtjylland, 2018

Emneord:
Systematisk litteraturgennemgang, diagnostik, kronisk hjertesvigt, almen praksis,
NT-proBNP, sundhedsvæsen, sundhedsøkonomi.

Keywords:
Systematic review, diagnostics, chronic heart failure, general practice, NT-proBNP,
health care, health economics.

Sprog: Dansk med engelsk resumé

Forsidetegning: Marie Langballe Løvschall

Udgivet af: DEFACTUM, 2018

Udgave: 1. udgave

ISBN: 978-87-92400-94-9 (Dansk version)

ISBN: 978-87-92400-95-6 (English summary)

Denne publikation citeres således:
Løvschall C, Udsen FW, Hornung N, Najbjerg AG, Valentin G, Palmhøj Nielsen C.
Diagnostik af hjertepatienter i almen praksis. Systematisk litteraturgennemgang
vedrørende diagnostik af hjertepatienter i almen praksis via biomarkøren NT-
proBNP.
Aarhus: DEFACTUM, Region Midtjylland; 2018.

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:
DEFACTUM
Olof Palmes Allé 15
8200 Aarhus N

Tlf.: 7841 4350
E-mail: defactum@rm.dk
Hjemmeside: www.defactum.dk

Rapporten kan downloades fra www.defactum.dk, søg under publikationer.

Forord

Denne rapport omhandler diagnostik af kronisk hjertesvigt i almen praksis ved hjælp af "rule-out"-blodprøvetesten NT-proBNP.

Projektet tager afsæt i, at det er vanskeligt at stille en hjertesvigt-diagnose i almen praksis, fordi patientgruppen præsenterer sig med uspecifikke symptomer såsom åndenød eller træthed. Har den praktiserende læge begrundet mistanke om hjertesvigt, henvises patienten til ekkokardiografi, som er en del af pakkeforløb for patienter med hjertesvigt.

Den overordnede hensigt med blodprøvetesten NT-proBNP er at forbedre selektionen af patienter, så unødvendige henvisninger til specialiserede kardiologiske afdelinger i større grad undgås og eventuel videre udredning kan fortsætte hurtigere i almen praksis.

Idéen til projektet kommer fra Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers.

Rapporten er udarbejdet af en tværvideenskabelig projektgruppe. DEFACTUM, Region Midtjylland, har haft projektledelsen. DEFACTUM vil gerne takke medlemmerne af projektgruppen for indsatsen i forbindelse med udarbejdelse af rapporten.

Rapporten henvender sig til klinikere i primær- og sekundærsektoren, planlæggere, beslutningstagere på alle niveauer samt andet relevant fagpersonale og faglige organisationer.

Rapporten udgives i dansk version med engelsk og dansk resumé.

Camilla Palmhøj Nielsen
Forskningsleder
Folkesundhed & Sundhedstjenesteforskning
DEFACTUM

Marts 2018

Indholdsfortegnelse

RESUMÉ	5
SUMMARY	7
ORDLISTE	9
1 INTRODUKTION	11
2 BAGGRUND	12
2.1 Delformål/analyse spørgsmål	13
3 OVERORDNET METODE	14
3.1 Projektorganisation	14
4 EFFEKT/RISICI	16
4.1 Metode	16
4.2 Resultater	17
4.2.1 Systematiske reviews	18
4.2.2 Resultater fra primære studier	20
4.3 Konklusion	24
5 ØKONOMI	27
5.1 Metode	27
5.2 Resultater	27
5.2.1 Sundhedsøkonomiske evalueringer	29
5.2.2 Omkostningsstudier	33
5.3 Konklusion	35
6 SAMLET KONKLUSION	37
REFERENCER	38
BILAG	41

Resumé

Kronisk hjertesvigt er et udbredt problem, særligt blandt ældre mennesker, hvor hjertets pumpefunktion er forringet, hvilket kan resultere i fx åndenød og øget træthedsgrad. Der findes gode behandlinger, som kan forbedre symptomerne og forsinke en forværring af tilstanden, og som derfor kan være livsforlængende. Men symptomer på hjertesvigt kan være vage, hvilket gør diagnosen vanskelig at stille i almen praksis. Nøjagtig diagnose kræver henvisning til yderligere undersøgelse, som normalt indbefatter en ultralydsscanning af hjertet.

Formålet med denne rapport er at undersøge, om en relativ enkel blodprøvetest foretaget i almen praksis (på en biomarkør kaldet NT-proBNP, og analyseret via laboratorium) kan bidrage til at udelukke hjertesvigt, så man kan tilbagevise diagnosen effektivt og bringe anden relevant udredning og behandling hurtigere i spil for den enkelte patient. Det ville samtidig potentielt kunne reducere ventetiden på ultralydsscanning på hospitalerne, såfremt færre patienter skal scannes.

Området er undersøgt ved at sammenfatte og vurdere, hvad den allerede publicerede internationale litteratur konkluderer om, hvor præcis NT-proBNP-testen er i forhold til at udelukke hjertesvigt, samt hvor meget ekstra sundhed man får for pengene ved at indføre testen som screening for hjertesvigt hos den praktiserende læge inden eventuel henvisning til hospital.

De fundne studier viser generelt, at NT-proBNP-testen er god til at frasortere de hjerte-raske patienter, således at de patienter, der henvises til videre udredning, oftere faktisk har hjertesvigt. Men generelt afhænger NT-proBNP-testens følsomhed af to forhold: Jo lavere testens tærskelværdi for sygdom sættes og jo flere danskere, der antages at have hjertesvigt, desto højere er følsomheden. Ved en tærskelværdi på 125 pg/ml er følsomheden meget høj (mellem 88 og 100 %), hvilket betyder at kun få af de patienter, der testes raske, alligevel viser sig at lide af hjertesvigt. Tager man de fundne studiers antal og kvalitet i betragtning, så vurderes troværdigheden af denne konklusion at være moderat.

De fundne sundhedsøkonomiske studier tegner et billede af et potentiale for NT-proBNP-screening for at lede til færre omkostninger i sundhedsvæsenet og måske endda at give ekstra sundhed for pengene i forhold til at henvise alle patienter under mistanke for hjertesvigt til hospitalerne, som det er normal praksis i dag. Men samtidig skal man være varsom med konklusionen, da der ikke er fundet studier med danske omkostningsforhold. Der er kun fundet et studie, der opfylder kriterier for troværdige sundhedsøkonomiske studier til beslutningstagning. Dette studie viser, at NT-proBNP-screening giver mere sundhed for pengene end ved at udføre ekkokardiografi på alle patienter. Men samtidig vil det sandsynligvis være mest omkostningseffektivt at sætte tærskelværdien til 400 pg/ml. Dette skyldes, at der er sammenhæng mellem NT-proBNP-testens følsomhed og de afledte meromkost-

ninger – et trade-off: Når man vil tæt på at finde alle patienter med hjertesvigt ved at sænke tærskelværdien fra fx 400 pg/ml til 125 pg/ml, så vil markant flere personer identificeres som værende under mistanke for at have hjertesvigt uden at have det. Selvom der inkluderes en livsforlængelse som følge af hurtigere diagnosticering af flere patienter med hjertesvigt, så er denne sundhedseffekt ikke proportionelt stigende med de ekstraomkostninger den lavere tærskelværdi giver anledning til. Og disse ekstraomkostninger kunne man bruge andre steder i sundhedsvæsenet for at opnå mere sundhed.

Det kan derfor overvejes at ændre nuværende praksis i Danmark fra at henvise alle patienter under mistanke for at have kronisk hjertesvigt til ultralydsscanning på hospitalerne, til at indføre en NT-proBNP-screening hos patientens egen læge inden eventuel henvisning.

Summary

Chronic heart failure is a widespread problem, particularly among elderly where the pumping function of the heart is impaired. This may result in shortness of breath and increased tiredness. Beneficial treatments that improve the symptoms and delay a worsening of the condition exist. However, symptoms of heart failure may be vague, making it difficult for the general practitioner to diagnose the patient. Accurate diagnosis requires referral to further investigation, which usually includes an echocardiography.

The purpose of this report is to investigate whether a relatively simple blood test performed by a GP (on a biomarker called NT-proBNP) may help to exclude heart failure, so that the diagnosis can be effectively rejected and other relevant investigation and treatment can be introduced without further delay. The blood test also holds potential to reduce waiting time for echocardiography in hospitals, if fewer patients are referred to the scanning.

The purpose has been investigated by conducting a systematic literature review about the accuracy of the NT-proBNP test in relation to exclusion of heart failure. Furthermore, the cost-effectiveness of introducing the test as a screening tool for heart failure at the GP before any referral to hospital was assessed.

The included studies generally show that the NT-proBNP test is effective at ruling out the heart-healthy patients. This entails that the patients referred to further investigation, to a greater extent, actually have heart failure. In general, the NT-proBNP test results' depend on two factors: the lower the threshold for disease is set and the more patients who are assumed to have heart failure, the higher the sensitivity. At a threshold of 125 $\mu\text{g} / \text{ml}$, the sensitivity is very high (between 88 and 100%), which means that only a few patients are tested false negative. Considering the number of studies and the quality of the studies, the credibility of this conclusion is considered moderate.

The included health-economy studies reveal a potential for the NT-proBNP screening to lead to a reduction in healthcare costs. The screening test might also provide additional health for money compared to referring all patients to further investigation, as is normal practice today. This conclusion should be interpreted cautiously, as Danish cost-studies have not been found and only one included study meets the criteria for credible health-economic studies. This study shows that NT-proBNP screening provides more health for money than by performing echocardiography in all patients. Probably, it will be more cost-effective to set the threshold to 400 $\mu\text{g} / \text{ml}$. This assumption is caused by a correlation between the NT-proBNP test sensitivity and the secondary costs - a trade-off: If you want to locate all patients with heart failure by lowering the threshold, then more patients will be identified as being at risk of having a heart failure without having it. Although a life extension is

included as a result of faster diagnosis in this strategy, this health effect is not proportionally increased with the additional costs that the lower threshold value causes. It might be a good idea to consider a change in current practices in Denmark, moving away from referring all patients suspected of having chronic heart failure for echocardiography, to introduce an NT-proBNP screening test at the GP level, before any referral.

Ordliste

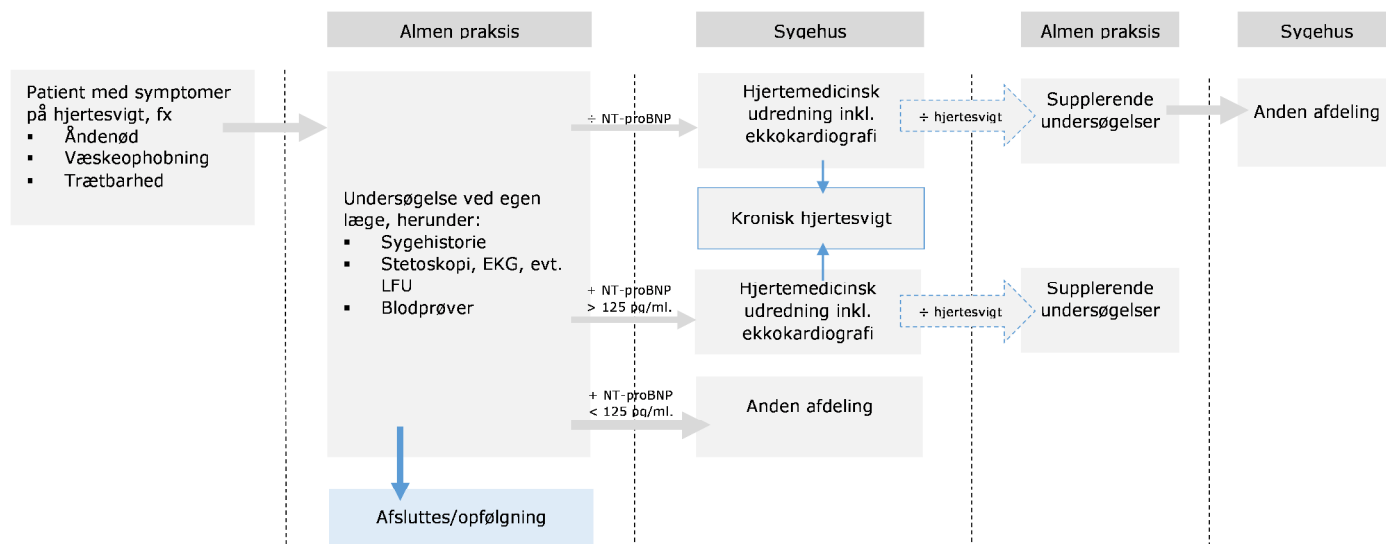
Accuracy	Nøjagtighed. Udtrykket benyttes normalt om den totale usikkerhed på et måleresultat, dvs. en kombination af tilfældige og systematiske fejl.
Bias	Systematisk skævvridning af resultater. En proces under planlægning, udførelse eller analyse, der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner, der på systematisk måde afviger fra sandheden.
Case-kontrol-studie	I case-kontrol-studiet er det primære udvælgelseskriterium en gruppe syge, hvis eksponeringsforhold sammenlignes med eksponeringsforholdene i den underliggende studiebase (kontrollerne).
Cut-off-værdi	Den (grænse)værdi af et kvantitativt måleresultat (via en test), der fastsættes for at skelne mellem positive og negative testresultater og således er afgørende for videre udredning.
Falsk positiv	Hvis testresultatet er positivt og patienten rent faktisk er rask, betegnes det falsk positivt.
Falsk negativ	Hvis testresultatet er negativt og patienten rent faktisk er syg betegnes det falsk negativt.
Indekstest	Den diagnostiske test der ønskes undersøgt over for referencestandard.
Kohortestudier	Også kaldet followupundersøgelser. Undersøger helbredsændringer i en kohorte (studiepopulation) gennem en periode. Followupundersøgelser kan være beskrivende, som i et prognosestudie, eller analytiske, som i et behandlingsforsøg. Eksperimentelle undersøgelser er altid followupstudier.
Negativ prædiktiv værdi	Sandsynligheden for at en patient med et negativt testresultat faktisk er rask.
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. Biomarkør i blodet som benyttes i forbindelse med screening/diagnostik af blandt andet hjertesvigt.
PICO	Model til hjælp til at definere spørgsmål/problemstilling: Patient(gruppe), Intervention, Comparison (sammenligningsgrundlag), Outcome (effekt mål). Altså hvilken patientgruppe ønskes undersøgt i forhold til hvilken intervention over for hvilket sammenligningsgrundlag og i forhold til hvilke effekt mål?
Positiv prædiktiv værdi	Sandsynligheden for at en patient med et positivt testresultat faktisk er syg.

Primærlitteratur	Artikler om originale videnskabelige studier, såsom randomiserede kliniske forsøg og kohorteundersøgelser.
QALY	Quality Adjusted Life Years, kvalitetsjusterede leveår.
RCT	Randomized controlled trial, randomiseret kontrolleret forsøg.
Referencestandard	Sammenligningsgrundlag for den diagnostiske test - indekstesten, der ønskes undersøgt. Nøjagtigheden af den diagnostiske test kan bestemmes ved sammenligning med en referencestandard - en guldstandard. En ideel referencestandard skal kunne differentiere patienter med og uden sygdom. Referencestandarden er som oftest klinisk undersøgelse efterfulgt af ekkokardiografi.
ROC-kurve	Receiver operating characteristic-kurve. Benyttes til at illustrere og finde en tests optimale cut-off-værdi (højeste sensitivitet og specificitet), således at færrest mulige patienter testes falsk syge/falsk raske.
Rule-out-test	En test som primært ønskes benyttet i forbindelse med at kunne afvise.
Sekundærlitteratur	MTV-rapporter, Cochrane-reviews og andre systematiske reviews, metaanalyser samt eventuelt guidelines.
Sensitivitet	Beskriver andelen af patienter med sygdomstilstand, hvor indekstesten identificerer dem som værende syge. Ved høj sensitivitet overses således kun få syge patienter.
Signifikans	Anvendes i sammenhæng med videnskabelige resultater, som kan siges at være signifikante, hvis den statistiske test indikerer, at det er usandsynligt, at resultater er opstået alene ved et tilfælde. Et fund kan godt være statistisk signifikant og dog blive vurderet som klinisk ikke-signifikant, hvis betydningen er uvæsentlig.
Specificitet	Beskriver andelen af patienter uden sygdomstilstand hvor indekstesten identificerer dem som værende raske. Ved høj specificitet identificeres kun få raske patienter som værende syge.
Uddrivningsfraktion	(Ejection fraction (EF)) angiver hjerteventriklens tømningsevne (den andel af ventriklens totalvolumen, der pumpes ud i blodbanen; angives i procent).
Validitet	Gyldighed. Der skelnes mellem intern og ekstern validitet. Intern validitet berører bias i forhold til målpopulationen, mens ekstern validitet beskriver generaliserbarheden/overførbareheden over for målpopulationen.

1 Introduktion

Dette projekt omhandler patienter, som henvender sig i almen praksis med symptomer på kronisk hjertesvigt. Projektets overordnede formål er for denne patientgruppe at beskrive effekt- og sundhedsøkonomiske forhold i relation til anvendelse af blodprøvetesten NT-proBNP. Såfremt testen afkræfter, at patienten har kronisk hjertesvigt (rule-out-test) – i studierne bekræftet over for relevant referencestandard – som regel klinisk undersøgelse og ekkokardiografi (jf. europæiske og kardiologiske retningslinjer (1,2)), vil patienten kunne fortsætte sit forløb hos egen læge eller starte anden relevant udredning (jf. figur 1). Den overordnede hensigt med blodprøvetesten NT-proBNP er at forbedre selektionen af patienter, således at unødvendige henvisninger til hjertepakkeforløb undgås og eventuel videre udredning kan fortsætte i almen praksis. Idéen til projektet kommer fra Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers.

Figur 1. Patientflow ved udredning for kronisk hjertesvigt med/uden anvendelse af testen NT-proBNP



EKG: elektrokardiogram. LFU: lungefunktionsundersøgelse.

2 Baggrund

Sundhedsstyrelsen skønner, at 60.000 patienter i Danmark har kronisk hjertesvigt, mens mindst 5.000-7.000 patienter nydiagnosticeres hvert år (3). Den hyppigste årsag til hjertesvigt er iskæmisk hjertesygdom (1,2,4). Den øgede overlevelse blandt patienter med iskæmisk hjertesygdom vil formentlig betyde, at flere rammes af hjertesvigt i fremtiden. Det er vigtigt at opspore sygdommen tidligt for at starte relevant behandling, da dødeligheden er helt op mod 50 % efter det første år (5). Det er dog vanskeligt at stille diagnosen i almen praksis, idet patientgruppen præsenterer sig med uspecifikke symptomer, fx åndenød (dyspnø) eller træthed. Typisk henviser praktiserende læge ved begrundet mistanke patienten til ekkokardiografi (del af pakkeforløb for patienter med hjertesvigt). Ekkokardiografi udføres af kardiologer efter henvisning til hjertepakkeforløb. Som en del af hjertepakkerne er angivet standardforløb med fastsatte forløbstider (3). En stigende andel af patienterne udredes inden for forløbstiderne, men tal fra eSundhed viser, at 37 % af patienterne på landsplan med begrundet mistanke om enten hjertesvigt eller hjerteklapsygdom fortsat ikke udredes rettidigt (4. kvartal 2016) (6), varierende fra 3 % i Region Syddanmark til 63 % i Region Hovedstaden. Ud over et ønske om hurtigere udredning samt at begrænse henvisninger til sekundærsektor er det hensigtsmæssigt at fastholde patienten i almen praksis ud fra et patientperspektiv samt i forhold til omkostninger i patientforløbet, som formodes reduceret. Et retrospektivt, svensk studie har således vist økonomisk gevinst ved at bruge blodprøven NT-proBNP som rule-out-test for hjertesvigt i almen praksis før henvisning til ekkokardiografi (7). NT-proBNP-testen kan blandt andet benyttes ved diagnostik i forbindelse med vurdering af patientens tilstand, ved opfølgning af en behandling eller som prognostisk redskab. Det kan nævnes, at Dansk Selskab For Almen Medicin (DSAM) anbefaler, at der udarbejdes lokale retningslinjer for brug af analysen i samarbejde med det laboratorium, der udfører analysen (5). Der foreligger regionale vejledninger med grundlag i den nationale vejledning til udredning af hjerteinsufficiens (hjertesvigt). Måling af NT-proBNP ved den alment praktiserende læges møde med den dyspnøiske patient tilbydes i varierende omfang i regionerne (8,9), ligesom der ses en variation i anbefalinger vedrørende udredning af patienter med symptomer, der er forenelige med hjertesvigt. Dansk Cardiologisk Selskab beskriver i deres opdaterede nationale kardiologiske behandlingsvejledning om udredning af patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt følgende: "For lavrisikopatienter i primærsektoren vil normalt EKG og normal natriuretisk peptid svække en mistanke om hjertesvigt." (1). Der nævnes ikke konkrete cut-off-værdier, dog at disse afhænger af blandt andet den kliniske situation og alder.

På denne baggrund ønskes den kliniske anvendelighed af blodprøvetesten NT-proBNP undersøgt i forbindelse med diagnostisk udredning af kronisk hjertesvigt i almen praksis.

Målgruppen for projektet er klinikere i primær-/sekundærsektoren, planlæggere, beslutningstagere på alle niveauer samt andet relevant fagpersonale og faglige organisationer.

2.1 Delformål/analyse spørgsmål

Ved undersøgelse af blodprøvetestens diagnostiske egenskaber er det centralt at sammenligne med pålidelig referencestandard. Referencestandarden for diagnosticering af kronisk hjertesvigt er imidlertid ikke etableret, men ofte benyttes ekkokardiografi eller kardiologisk vurdering ved speciallæge(r). Ligeledes savnes bred enighed om relevante cut-off-værdier ved anvendelse af testen i almen praksis, til trods for at testen synes veletableret.

Følgende delformål ønskes belyst:

- Værdi af blodprøvetesten: der ønskes en systematisk opsummering af testens prædiktive værdier *ved daglig brug i almen praksis*, primært testens sensitivitet samt eventuelt negative, prædiktive værdier ønskes belyst jf. testens egenskaber som rule-out-test (fokus er på en cut-off-værdi = 125 pg/ml jf. danske og europæiske retningslinjer (2,8)).
- Hvad er omkostningseffektiviteten for patienter, der får foretaget blodprøvetest sammenlignet med nuværende praksis set fra et sundhedssektorperspektiv?

3 Overordnet metode

Projektets formål og analysespørgsmål søges afdækket og besvaret via systematisk litteraturgennemgang. Søgningen er afgrænset via PICO-strukturen (10). Litteraturgennemgangen er baseret på nationale/internationale studier inden for området, systematiske reviews og nyere primære studier, som ikke er vurderet i forbindelse med en systematisk opsamling. Litteratursøgning og -vurdering er gennemført på baggrund af en i forvejen opstillet protokol (bilag 1). Der er til formålet udarbejdet specifikke søgestrategier, som opbevares som dokumentation. Søgninger er gennemført i Pubmed, Embase, CINAHL, Cochrane fra 2006 til juni 2017. Se vedhæftede søgeprotokol for yderligere information.

I undersøgelsen inkluderes diagnostiske studier, der vurderer værdien af blodprøvetesten NT-proBNP over for relevant komparator. Særligt sensitivitet og negativ prædiktiv værdi ønskes undersøgt. Overføringsværdien af den tilgængelige litteratur til danske forhold vurderes. Definition af termer:

- **Sensitivitet:** Beskriver andelen af patienter med sygdomstilstand, hvor idekstesten identificerer dem som værende syge. Ved høj sensitivitet overses således kun få syge patienter.
- **Specificitet:** Beskriver andelen af patienter uden sygdomstilstand, hvor idekstesten identificerer dem som værende raske. Ved høj specificitet identificeres kun få raske patienter som værende syge.
- **Negativ prædiktiv værdi (NPV):** Sandsynligheden for at en patient med et negativt testresultat faktisk er rask.
- **Positiv prædiktiv værdi (PPV):** Sandsynligheden for at en patient med et positivt testresultat faktisk er syg.

3.1 Projektorganisation

Projektet gennemføres i et samarbejde mellem projektgruppens medlemmer og projektledelsen, der har til ansvar at sikre, at projektet forløber planmæssigt. Projektledelsen sikrer den overordnede fremdrift og koordination. Følgende aktører indgår i projektgruppen:

- Camilla Palmhøj Nielsen, forskningsleder, lektor, ph.d., DEFACTUM, Region Midtjylland
- Claus Løvschall, seniorprojektleder, ekstern lektor, cand.scieint.san., DEFACTUM, Region Midtjylland.
- Anni Germann Najbjerg, reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers
- Nete Hornung, ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d., Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers
- Flemming Witt Udsen, cand.oecon. (sundhedsøkonomi), ph.d., Aalborg Universitet
- Gitte Valentin, ph.d.-studerende, cand.scient.san., DEFACTUM, Region Midtjylland

Litteratursøgning

- AU Library, Det Kgl. Bibliotek, Aarhus

4 Effekt/risici

Formålet med dette afsnit er at undersøge om NT-proBNP-testen er tilstrækkelig følsom i forhold til at afvise raske patienter i almen praksis. I undersøgelsen er inkluderet diagnostiske studier, som sammenligner anvendeligheden af indekstesten NT-proBNP i almen praksis med en given referencestandard hos patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt.

4.1 Metode

Relevante studier er inkluderet via systematisk litteraturgennemgang.

Inklusionskriterier (afgrænsning via PICO): I undersøgelsen er inkluderet studier som sammenligner anvendelse af blodprøvetesten NT-proBNP over for referencestandard. Patientgruppen omfatter patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt som præsenterer sig i almen praksis.

Eksklusionskriterier:

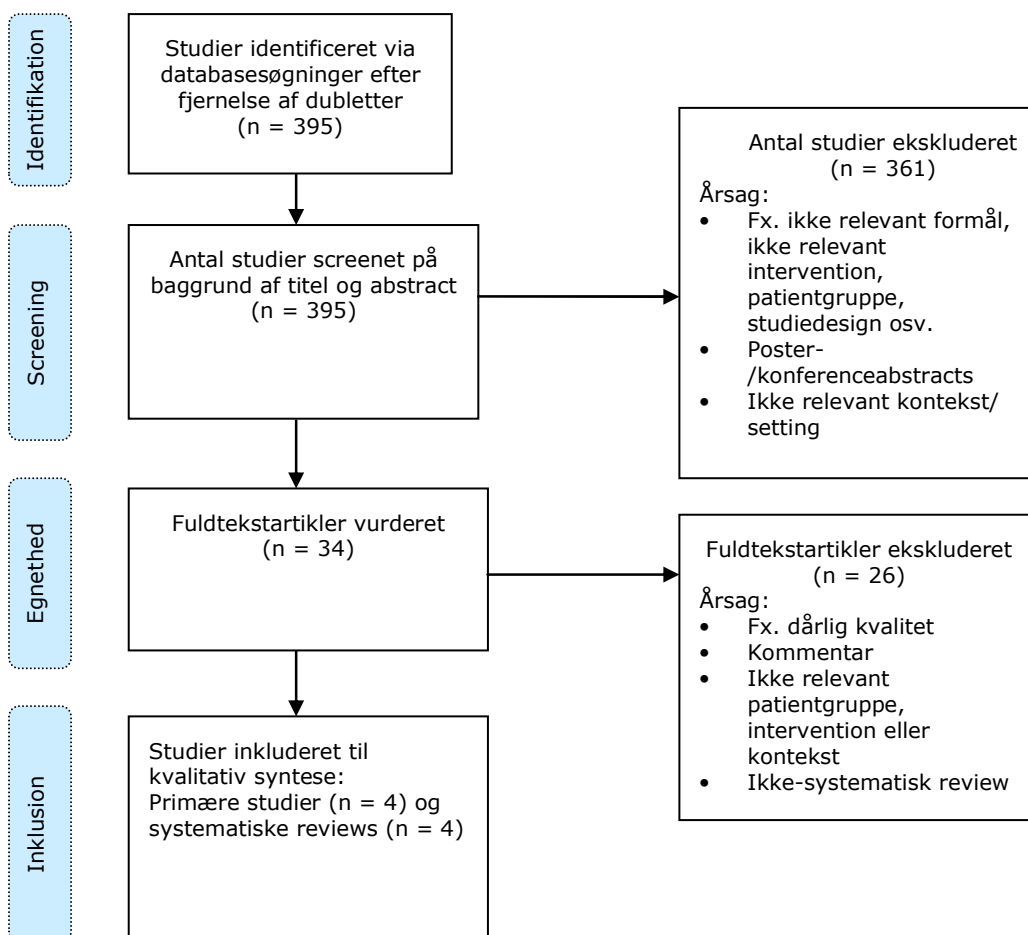
- Studier publiceret før 2006.
- Ikke-relevant patientgruppe, fx patienter med akutte tilstande.
- Ikke-relevant intervention, fx BNP-studier, cut-off-værdier højere end 450 pg/ml (på grund af faldende sensitivitet)
- Store forskelle i kontekst eller ikke-relevant setting. Beskriver situationer, hvor interventionen/testen udføres under forhold som er dårligt sammenlignelige med forhold i en dansk almen praksis.
- Studier, hvor studiedesign medfører, at resultater ikke er brugbare på grund af fx ikke-sammenlignelige populationer.

Kvaliteten af studier er vurderet via tjeklister tilpasset det konkrete studiedesign. Til vurdering af primære studier benyttes QUADAS 2-instrumentet, og til vurdering af systematiske reviews er benyttet ROBIS-instrumentet. Karakteristik af studier, patienter, indekstest og referencestandarder blev ekstraheret. ROC-kurver præsenteres ikke, da disse er et udtryk for testens samlede accuracy (følsomhed, nøjagtighed), herunder specificitet som er mindre væsentlig i nærværende kontekst, da testen benyttes som rule-out-test. Estimer fra systematiske reviews sammenstilles, og RevMan 5.3 blev anvendt til at opstille 'forest plots' fra primære studier til visuelt at vurdere og belyse variation i sensitivitets- og specificitetsforhold. NT-proBNP-værdier angives både i pg/ml og i pmol/l. Konverteringsfaktoren for NT-proBNP er $1 \text{ pg/ml} = 0.118 \text{ pmol/l}$ (11). Samlede resultater opdelt på eksempelvis cut-off-værdier opstilles i 'summary of findings'-tabel. Disse metoder benyttes af blandt andre Cochrane-samarbejdet, og sikrer at evidens-/vidensgrundlaget, herunder relevante estimer samt kvaliteten af evidensgrundlaget, er grundigt og transparent belyst på baggrund af internationale standarder, jf. metodehåndbog om DTA-reviews (12).

4.2 Resultater

Der blev ved den systematiske litteratursøgning indsamlet 395 studier efter fjernelse af dubletter (figur 2). Efter screening og eksklusion blev otte studier inkluderet til belysning af den diagnostiske nøjagtighed: fire systematiske reviews og fire primære studier.

Figur 2. Prisma-diagram over udvælgelse af studier



Inkluderede studier er primære undersøgelser, der ikke tidligere er inkluderet i et systematisk review samt nyere systematiske reviews. Don-Wauchope et al. foretog i 2015 en gennemgang af reviews – et overview of reviews (13). Overviewet blev imidlertid ikke gennemført systematisk, hvorfor resultaterne fra dette studie kun diskuteres.

Uhensigtsmæssig studiedesign er eksklusionsårsag i flere studier, hvor patienter fra almen praksis udvælges til inklusion på baggrund af en cut-off-værdi på fx 125 pg/ml målt via NT-proBNP-testen. Gruppen af patienter med NT-proBNP-værdier under 125 pg/ml forudsættes i disse studier raske og udelukkes fra inklusion og således yderligere diagnostik. Dermed er det ikke muligt at vurdere, hvorvidt disse patienter havde kronisk hjertesvigt, og således heller ikke muligt at beregne sensitiviteten ved brug af testen i almen praksis (14-16). I et studie af Fazal et al. hindrer studiets design også muligheden for at beskrive sensitivitet ved almen praksis-

målinger, da en del af den relevante sygdomsgruppe netop ikke endelig diagnosticeres (17). Fazal et al. forsøger at imødekomme dette ved at præsentere ekstrapolerede tal, men omtaler samtidig usikkerheden ved denne fremgangsmetode. Studiet inkluderes ikke. Dertil ekskluderes en del studier som omhandler prognostiske forhold eller interventioner hvor NT-proBNP-måling benyttes i et guidende terapiforløb.

4.2.1 Systematiske reviews

I tabel 1 præsenteres opsamlede resultater fra fire reviews fra 2008 til 2013 på baggrund af datamateriale fra tre undersøgelser (18-21). De systematiske reviews inkluderer patienter fra almen praksis med symptomer, som er forenelige med hjertesvigt. Patientgruppen omfatter mænd og kvinder over 18 år. Testen er gennemført på forskelligt måleapparat, og de cut-off-værdier, der her ønskes undersøgt, varierer fra 125-450 pg/ml. I studierne refereres dog langt højere cut-off-værdier. Referencestandard er typisk en klinisk diagnose eller ekkokardiografi, og outcome er sensitivitet og specificitet.

Tabel 1. Karakteristik af inkluderede systematiske reviews
Patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt i almen praksis er inkluderet

Studie	Design	Population	Cut-off-værdi	Reference-standard and followup	Outcome/Resultat
Balion et al. 2013 Canada Booth et al. 2014 Canada (19,20)	SR (20 studier) (2003-2011). 17 ud af 20 studier anvendte cross-sectional design.	Almen praksis patienter med åndehud og > 18 år. Sample size fra 14 til 1321.	125 pg/ml og forskellige andre værdier op til 450 pg/ml	Klinisk diagnose ved kardiolog Ekkokardiografi	Optimale cut-off-værdier blev udvalgt af primære studiers forfattere og varierede fra 87 til 424 pg/ml. Samlet sensitivitet: 0,88 (95 % CI 0,81-0,93). Samlet specificitet: 0,58 (95 % CI 0,42-0,75) 7 ud af 20 studier viste sensitivitet > 0,9. I et enkelt studie fandtes sensitivitet på 0,55 (95 % CI 0,44-0,65), hvilket sandsynligvis kunne tilskrives relativt høj cut-off-værdi på 220 pg/ml.
Doust et al. 2009 Storbritannien (18)	SR (69 studier). I 16 studier undersøgtes NT-proBNP (2003-2011), heraf fire studier med udgangspunkt i almen praksis. (tabel 51).	Patienter i almen praksis. Samlet antal patienter: 1031.	125 - 664 pg/ml	LVEF < 40 % og symptomer på hjertesvigt. ESC-kriterier. Klinisk konsensus (to kardiologer, en alment praktiserende læge, en speciallæge i lungemedicin).	Sensitivitet: 0,78, 0,78, 0,92 og 0,94. I fire studier undersøgtes nøjagtigheden af NT-proBNP-testen i almen praksis. Den lavere sensitivitet i to studier kan forklares med cut-off-værdier på 664 i det ene studie og en patientgruppe bestående af KOL-patienter i det andet studie.

Ewald et al. 2008 Australien (21)	SR. Metaanalyse på ni studier.	Symptomatiske patienter i almen praksis. Samlet antal patienter: NA.	846 – 2207 pg/ml	Hjertesvigt påvist gennem vurdering af kliniske tests, testresultater.	Sensitivitet: 0,78 – 0,97 Specificitet: 0,60 – 0,89
------------------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	------------------------	------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

SR: Systematisk review. LVEF: left ventricular ejection fraction.

Kvalitet af systematiske reviews og inkluderede studier

I figur 3 præsenteres kvaliteten af udvalgte systematiske reviews.

Figur 3. Kvalitet af systematiske reviews vurderet via ROBIS-tjekliste
 'High', 'unclear' og 'low' angiver risiko for bias inden for de angivne domæner

	Study eligibility criteria	Identification and selection of studies	Data collection and study appraisal	Synthesis and findings	Risk of bias
Balion et al./Booth et al.	+	?	?	+	?
Doust et al.	+	+	+	+	+
Ewald et al.	+	?	?	+	?

● High	● Unclear	● Low
--------	-----------	-------

Overordnet findes kvaliteten af de inkluderede reviews at være god. De væsentligste problemer med kvaliteten opstår i forbindelse med litteratursøgning, hvor Ewald et al. og Doust et al. kun afdækker to databaser, mens Booth et al./Balion et al. afdækker seks databaser. Med hensyn til udvælgelse af studier er det ikke angivet, om dette blev gennemført uafhængigt af to personer. I forbindelse med dataindsamling savnes i flere studier tabeller over centrale studiekarakteristika. Særligt beskrivelse af population herunder kontekst og sammenligningsgrundlag/referencestandard er udslagsgivende, da fx alder og sygdomsprævalens har stor betydning for resultaterne (20). Derudover savnes beskrivelse af de tjeklister, som benyttes i forbindelse med vurdering af primære studiers kvalitet i reviews.

Kvaliteten af de inkluderede studier i reviews er generelt moderat. Alle reviews beskriver, hvorledes inkluderede studiers kvalitet er vurderet. I studierne af Booth

et al./Balion et al. og Doust et al. benyttes QUADAS-tjeklisten. Problemer med inkluderede studiers kvalitet relaterer sig til forsinkelser i måling af referencestandard i forhold til indekstest, således at der ved større forsinkelser er risiko for ændringer i patientens tilstand, som kan påvirke resultatet. Ligeledes beskrives problemer med referencestandard, som varierer meget imellem studierne.

Resultater fra systematiske reviews

Med hensyn til at vurdere testens anvendelighed som rule-out-test er særligt sensitivitet og negativ prædiktiv værdi relevante for nærværende problemstilling. Som det fremgår af tabel 1, findes sensitivitetsværdier på mellem 0,78 og 0,97. De laveste sensitivitetmålinger dækker over cut-off-værdier svarende til 664 pg/ml og derover, hvilket er langt højere end grænseværdien på 125 pg/ml, som primært ønskes undersøgt i nærværende undersøgelse (jf. nationale og europæiske guidelines (1,2)).

Sygdomsprævalens og cut-off-værdi er de to faktorer, der har størst betydning for sensitivitet, således at lav cut-off-værdi og lav sygdomsprævalens medfører høj sensitivitet. De højeste målinger er op til 0,98 for sensitiviteten, hvilket praktisk set medfører negative, prædiktive værdier på næsten 100 % og altså kun enkelte falsk negative tilfælde. Med udgangspunkt i resultater fra Booth et al./Balion et al. og forventet sygdomsprævalens på 25 % kan den negative, prædiktive værdi her beregnes til 94 %. Gennemgående er sensitiviteten høj. I studiet af Doust et al. refereres dog noget lavere sensitivitet i to studier. Det forklarer studiets forfattere med, at cut-off-værdien er på 664 pg/ml i det ene studie, hvilket reducerer sensitiviteten; og i det andet studie at patientgruppen er patienter med KOL med forventeligt højere andel af patienter med kronisk hjertesvigt og således lavere sensitivitet. I studiet af Ewald et al. refereres sensitivitetsværdier på 0,78, 0,89, 0,91 og 0,97. Den refererede sensitivitet på 0,78 er ikke at genfinde i primærstudiet, hvis formål primært er at undersøge værdien af kendskabet til testresultatet vedrørende NT-proBNP.

Opsummering af resultater fra systematiske reviews

Samlet findes ved cut-off-værdier op til 450 pg/ml høj sensitivitet (0,88-1) og moderat specificitet (0,58-0,89) ved anvendelse af blodprøvetesten NT-proBNP i almen praksis. Med sensitivitet på 0,88 og sygdomsprævalens på 25 % er den negative, prædiktive værdi 94 %, hvormed seks ud af 100 hjertesygge patienter testes raske. Testens evne til at udelukke kronisk hjertesvigt er således høj. Kvaliteten af de systematiske reviews er samlet set moderat. Kvaliteten af de inkluderede studier i reviews er ligeledes moderat, og det giver Booth et al./Balion et al. anledning til at bemærke, at yderligere studier sandsynligvis ikke vil ændre disse resultater.

4.2.2 Resultater fra primære studier

De fire inkluderede primære studier (tabel 2) vedrører patienter, som præsenterer sig i almen praksis med symptomer på kronisk hjertesvigt (22-25). Studierne er

publiceret fra 2011 til 2017 og er på baggrund af datamateriale fra tre undersøgelser. Apparaturler til måling af NT-proBNP-værdier inkluderer alle producenter, men kvaliteten af anvendte målemetoder er ikke beskrevet. Variationskoefficienten er beskrevet i et studie af Balion et al. og ligger mellem 1,4 og 3 % (19). Undersøgelserne anvender forskellige referencestandarder (hospitalisering på baggrund af hjertesvigt, klinisk diagnose af hjertesvigt, ekkokardiografi mv.). Refererede effekt-mål omfatter primært sensitivitet og negativ prædiktiv værdi (NPV).

Tabel 2. Karakteristik af inkluderede primære studier
Patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt i almen praksis er inkluderet




Studie	Design	Deltagere (alder, køn, antal)	Cut-off-værdi	Reference-standard og follow-up	Outcome	Resultat
Aldbrecht et al. 2011 Østrig (22)	Prospektivt observationelt studie	1203 patienter rekrutteret via 19 almen praksis-klinikker. Ligelig fordeling af mænd/kvinder i aldersgruppen +65 med forskellig sygdomsbaggrund, herunder symptomer på hjertesvigt.	125 pg/ml og en række andre værdier op til 500 pg/ml	Referencen er her risiko for hospitalisering på baggrund af hjertesvigt. 12 måneders opfølgning.	Negativ prædiktiv værdi og sensitivitet.	125 pg/ml: sensitivitet: 1. 400 pg/ml: sensitivitet: 0,88.
Monahan et al. 2017 Storbritannien Taylor et al. 2017 Storbritannien (23,24)	Prospektivt diagnostisk valideringsstudie inkluderende 28 praksis i England.	Patienter fra almen praksis > 55 år med symptomer på hjertesvigt. 304 patienter blev inkluderet. Aldersgennemsnit: 74 år.	125 og 400 pg/ml	Diagnosen hjertesvigt blev bestemt af ekspertpanel af kardiologer på baggrund af definition fra European Society of Cardiology (ESC) 2012.	Sensitivitet	Sensitivitet: 125 pg/ml: 0,94 (95 % CI: 0,88-0,98) 400 pg/ml: 0,77 (95 % CI: 0,68-0,85) Specifitet: 125 pg/ml: 0,49 (95 % CI 0,42-0,56). 400 pg/ml: 0,92 (95 % CI: 0,87-0,95).
Verdu et al. 2012 Spanien (25)	Prospektivt observationelt studie	220 patienter fra to centre i den primære sundhedssektor. Kønsfordeling m/k: 65/35. Aldersgennemsnit på 74 år og symptomer på hjertesvigt.	125, 280 og 400 pg/ml	Diagnosen blev bestemt af én blindet kardiolog på baggrund af definition fra European Society of Cardiology (ESC) 2012 og ekkokardiografi.	Sensitivitet	125 pg/ml: sensitivitet: 1.

Kvalitet af primære studier

I figur 4 præsenteres kvaliteten af udvalgte primære studier.

Figur 4. Kvalitetsvurdering af primære studier via QUADAS-2-tjekliste
 'High', 'unclear' og 'low' angiver risiko for bias inden for de angivne domæner

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Adlbrecht 2011	+	+	-	-	+	+	-
Monahan 2017	+	-	?	+	+	+	+
Verdu 2012	+	?	?	+	+	+	?

 High	 Unclear	 Low
-----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Forsinkelser i måling af indekstest og referencemåling (test eller effekt)

Tidsmæssige forskydninger mellem testmålinger kan skævvride vurdering af tests, da sygdomstilstanden kan have ændret sig i den mellemliggende periode. Disse forhold påvirker særligt studiet af Adlbrecht et al. (22).

Sammenligningsgrundlag/referencestandard

Referencestandarden varierer mellem ekkokardiografi som referencestandard og kliniske referencestandarder, hvor en eller flere klinikere typisk med udgangspunkt i kriterier fra "European Society of Cardiology" og ekkokardiografi stiller diagnosen. Fortolkningen af studierne resultater afhænger naturligvis heraf, således også referencestandardens diagnostiske værdi. Der findes ingen etableret guldstandard til diagnosticering af hjertesvigt (18,20). Manglen på en guldstandard nødvendiggør brugen af kliniske diagnoser, hvilket bidrager til variation i både referencestandard og resultater på tværs af studier. Kronisk hjertesvigt er ikke alene et spørgsmål om uddrivningsfraktion, men er et klinisk syndrom med symptomer og tegn på, at hjertets minutvolumen er for lavt i forhold til kroppens behov (5). Da der ikke findes nogen egentlig guldstandard for de diagnostiske kriterier i forhold til hjertesvigt, blev sensitivitet af testen NT-proBNP beregnet ved hjælp af de i studierne udvalgte sammenligningsmetoder eller diagnostiske metoder (18,19).

Resultater fra primære studier

Monahan et al. og Taylor et al. er primært økonomistudier, der beskæftiger sig med seks forskellige strategier/kriterier for udredning af hjertesvigt og henvisning til ekkokardiografi (kriterier, der indgår i strategier, er: symptomer på hjertesvigt, andre kliniske kriterier, tidligere myokardieinfarkt, måling af NT-proBNP-værdier, ingen patienter henvises, alle patienter henvises). I studierne findes for cut-off-værdier på 125 og 400 pg/ml en sensitivitet på henholdsvis 0,94 og 0,77. Studierne forfattere, særligt bemærket i studiet af Taylor et al., er primært interesserede i testens anvendelighed som rule-out-test, og det bemærkes, at NICE's nuværende strategi, hvor blandt andet en cut-off-værdi på 400 pg/ml benyttes, er høj, hvilket medfører, at en ud af fem patienter med kronisk hjertesvigt muligvis ikke henvises til yderligere undersøgelser og diagnostik. Studiets forfattere vurderer, at værdien bør sættes lavt (125 pg/ml), således at potentielle hjertesvigttilfælde ikke overses. Specificiteten er ved cut-off-værdier på 125 og 400 pg/ml på henholdsvis 49 og 92 %.

I studiet af Adlbrecht et al. findes for cut-off-værdier på 125 og 400 pg/ml en sensitivitet på henholdsvis 1 og 0,88. I studiet benyttes hospitalisering på baggrund af hjertesvigt som en slags referencestandard for hjertesvigtdiagnose. Kvaliteten af denne referencestandard er problematisk af flere årsager. Ikke alle patienter med kronisk hjertesvigt bliver nødvendigvis hospitaliseret i followupperioden, og selve varigheden af followupperioden muliggør, at testede (raske) patienter senere i forløbet kan udvikle hjertesvigt og risikere indlæggelse. Intervallet mellem test og outcome er for langt, og referencen er for usikker. Den hypotetiske risiko for falsk negative tests øges hermed, hvilket dog ikke viser sig i studiets resultater. Risikoen synes derved at forblive teoretisk i studiet. Studiet understøtter det overordnede billede af, at testen er meget effektiv som rule-out-test.

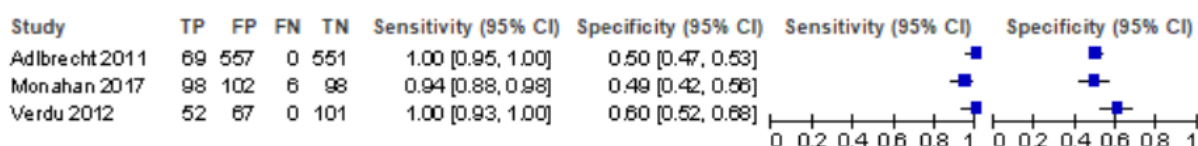
I studiet af Verdu et al. arbejdes med forskellige cut-off-værdier. Ved en cut-off-værdi på 125 pg/ml findes en sensitivitet på 1 og en specificitet på 0,66. Studiets forfattere anbefaler dog en cut-off-værdi på 280 pg/ml, da sensitiviteten også her er 1, mens specificiteten er 0,88. Der er således ikke i denne situation et trade-off ved at vælge en højere cut-off-værdi, men derimod færre falsk positive patienter. I studiet er inkluderet patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt henvist til ekkokardiografi af egen læge med henblik på videre udredning. Cut-off-værdi bruges ikke som henvisningskriterium.

I studierne af Monahan et al. og Verdu et al. anføres en prævalens af kronisk hjertesvigt i almen praksis på mellem 24 og 34 % (23,25). Dermed kan negative, prædiktive værdier beregnes til mellem 0,9 og 1.

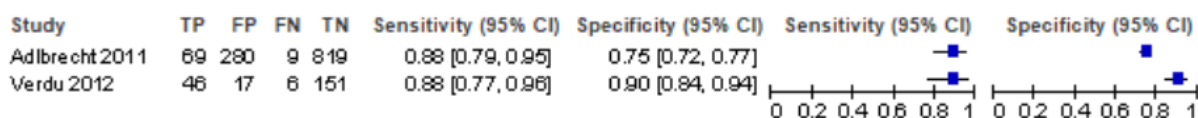
I figur 5 er vist 'forest plots' over cut-off-værdier på henholdsvis 125 og 400 pg/ml. Det bemærkes, at sensitiviteten falder ved højere cut-off-værdier, hvilket er forventeligt. Der fremstilles ikke punktestimater eller ROC-kurver, da primært sensitivitet har interesse, og patienter med kronisk hjertesvigt ikke skal overses.

Figur 5. Forest plots på test-accuracy

NT-proBNP < 125 pg/ml



NT-proBNP < 400 pg/ml



Opsummering af resultater fra primære studier

I overensstemmelse med resultater fra systematiske reviews findes også på baggrund af resultater fra primærstudier høj sensitivitet fra 0,94 til 1 og moderat specificitet (0,49 – 0,6) ved anvendelse af blodprøvetesten NT-proBNP i almen praksis. Kvaliteten af de primære studier varierer fra lav til moderat.

4.3 Konklusion

Der er på baggrund af den systematiske litteratursøgning inkluderet fire systematiske reviews og fire prospektive diagnostiske valideringsstudier. Samlet findes høje sensitivitetsværdier fra 0,88 til 1. I de inkluderede studier beskrives en prævalens af kronisk hjertesvigt på mellem 24 og 34 % (19,20,23,25). Dette medfører negative, prædiktive værdier på mellem 0,9 og 1. Implikationen af dette bliver, at henholdsvis 10 og 0 patienter ud af 100 patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt bliver overset og erklæret hjerteriske. Når prævalensen stiger, falder negative, prædiktive værdier. Dette har konsekvenser for overførbareheden af prædiktive værdier imellem forskellige settings. Afhængig af graden af kronisk hjertesvigt vil det være patienter, som efter en kortere eller længere periode igen henvender sig i almen praksis. Andelen af patienter med symptomer på hjertesvigt i almen praksis med NT-proBNP-værdier < 125 pg/ml er i et enkelt studie angivet til cirka en tredjedel (24). Såfremt europæiske anbefalinger følges om henvisning til ekkokardiografi ved NT-proBNP-cut-off-værdi > 125 pg/ml, vil det medføre at diagnosen allerede hos egen læge kan afvises hos en tredjedel af patienterne.

Kvaliteten af studierne er samlet set lav til moderat. Problematiske forhold vedrører primært validiteten af referencestandarder og timing ved måling af indekstest i forhold til referencestandard. I studierne omtales desuden ikke usikkerheden på anvendt måleapparat. Variationskoefficient benyttes ofte i relation hertil. Variationskoefficienten kan være med til at illustrere tilliden til de gennemførte målinger, men er kun oplyst i ét studie af Balion et al., som refererer en koefficient (Roche) for NT-proBNP-metoden på 1,4 - 3,0 % (19). Variationskoefficienten kan generelt forventes at være under 5 %. Det er dermed generelt ikke muligt at udtale sig om validiteten af målingen inden for den givne patientgruppe. Et tilbagevendende problem i forhold til nærværende problemstilling er, at kun få studier reelt beskæftiger sig med brugen af NT-proBNP-testen i almen praksis og med testens diagnostiske værdi i første led. I disse studier inkluderes og følges også op på den store gruppe af personer, der ligger under en given cut-off-værdi (og dermed på baggrund af testen er erklæret raske), således at det er muligt at udtale sig om testens sensitivitet og negative, prædiktive værdi blandt alle patienter, som henvender sig til praktiserende læge med symptomer på kronisk hjertesvigt. Netop dette fokus er for den praktiserende læge centralt, da sikkerhed i diagnostisk øjemed typisk har størst betydning (22). De i studierne inkluderede patienter vurderes at være repræsentative for den patientgruppe, der ses i almen praksis fx i forhold til alder, køn og sygdomstilstand.

I langt de fleste studier omhandlende diagnostiske tests er fokus rettet mod testens overordnede diagnostiske egenskaber, gerne præsenteret ved hjælp af ROC-kurver. I diagnostiske måleredskaber er netop indlejret dette trade-off mellem sensitivitet og specificitet: Hvordan muliggør vi, at flest mulige af de syge patienter bliver diagnosticeret som sådanne, og at raske patienter bliver erklæret raske? I forbindelse med diagnosticering af kronisk hjertesvigt medfører undersøgelserne, herunder ekkokardiografi, ingen risici eller (fysiske) gener for patienten. Et overset tilfælde af kronisk hjertesvigt i almen praksis udsætter derimod patienten for en risiko. NT-proBNP-testen er en rule-out-test, hvis primære formål er at erklære flest mulige raske patienter raske (i forhold til hjertesvigt), samtidig med at kronisk hjertesvigt ikke må overses. I denne kontekst er sensitivitet og negativ, prædiktiv værdi de mest relevante parametre. At testen er genstand for en diskussion om cut-off-værdi betyder også uensartet oversættelse af testresultater og rapportering¹.

Don-Wauchope et al. publicerede i 2015 et review af reviews, hvis formål var at præsentere overblik over evidensen fra tidligere systematiske reviews vedrørende brug af NT-proBNP-måling i almen praksis (13). Reviewet omhandler både diagnostik, prognose og guidende terapi. Reviewet benytter dog ikke systematisk tilgang i forbindelse med litteratursøgning. Don-Wauchope et al. konkluderer, at det klart

¹ <http://www.eunethta.eu/>

fremgår af de inkluderede systematiske reviews, at natriuretiske peptidens (BNP og NT-proBnp) evne til at udelukke hjertesvigt er meget sikker med høj sensitivitet og høj negativ, prædiktiv værdi. Don-Wauchope et al. bemærker videre, at der således er evidens for at understøtte almen praksis med NT-proBNP-testen. Testen kan udelukke hjertesvigt med høj grad af tillid og synes at være nyttig for praktiserende læger i forhold til et udredningsforløb.

I tabel 3 præsenteres samlet overblik over NT-proBNP-testens nøjagtighed.

Tabel 3. Samlet oversigt over NT-proBNP-testens nøjagtighed (primære studier og reviews)

Hvor god er den diagnostiske følsomhed af NT-proBNP-testen ved forskellige cut-off-værdier udført i almen praksis blandt patienter med symptomer på hjertesvigt?			
<i>Patienter/population</i>		Patienter med symptomer på hjertesvigt i alle aldersgrupper.	
<i>Tidligere testforhold</i>		Varierende. Klinisk vurdering, eventuelt henvisning til ekkokardiografi.	
<i>Kontekst</i>		Almen praksis/privatpraktiserende læge	
<i>Vigtighed</i>		Afhænger af andelen af patienter som kan afvises i almen praksis.	
Reference		Varierer. Ofte nævnes ekkokardiografi, som dog ikke kan betegnes som guldstandard, da den ikke er sikker, og ofte benyttes klinisk diagnose (inkl. tests) ved én eller flere specialister.	
Studier		Systematiske reviews og kohortestudier.	
Test/undergrupper	Nøjagtighed	Implikationer	Kvalitet/kommentarer
Cut-off-værdi: < 125 pg/ml Systematiske reviews	Sensitivitet: 87 til 424 pg/ml: 0,88 125 – 664 pg/ml: 0,78 - 0,94 846 – 2207 pg/ml: 0,78 – 0,97	Med en sygdomsprævalens på 25 % og en sensitivitet på 0,9 vil den negative, prædiktive værdi være på cirka 95 %, hvorved cirka 5 ud af 100 patienter med kronisk hjertesvigt bliver testet (falsk) negative i almen praksis. Disse patienter vil dog blive fulgt op i almen praksis. Hvis sygdomsprævalensen er 30 % falder den negative, prædiktive værdi til cirka 93 %.	Den mindste sensitivitet ses ved de høje cut-off-værdier samt i patientgrupper med højere sygdomsprævalens.
Cut-off-værdi: < 125 pg/ml Primære studier	Sensitivitet (3 studier): 125 pg/ml: 0,94 - 1.		
Cut-off-værdi: < 400 pg/ml Primære studier	Sensitivitet (2 studier): 400 pg/ml: 0,77 - 0,88.		

5 ØKONOMI

5.1 Metode

Der er gennemført en systematisk litteraturgennemgang af sundhedsøkonomiske studier, som omhandler brug af NT-proBNP-måling i almen praksis sammenlignet med henvisning til ekkokardiografi. Studier blev inkluderet, hvis de involverede resultater om omkostninger og/eller omkostningseffektivitet for NT-proBNP-måling og sammenlignede disse med ekkokardiografi. Den fulde søgeprotokol er vedlagt i bilag 1. Reviews, kommentarer og letters blev ekskluderet, ligesom studier blev ekskluderet, hvis de var foretaget i en akut modtagelse eller monitoreringskontekst (brugt til at vurdere diagnosticerede patienters behandlingsrespons).

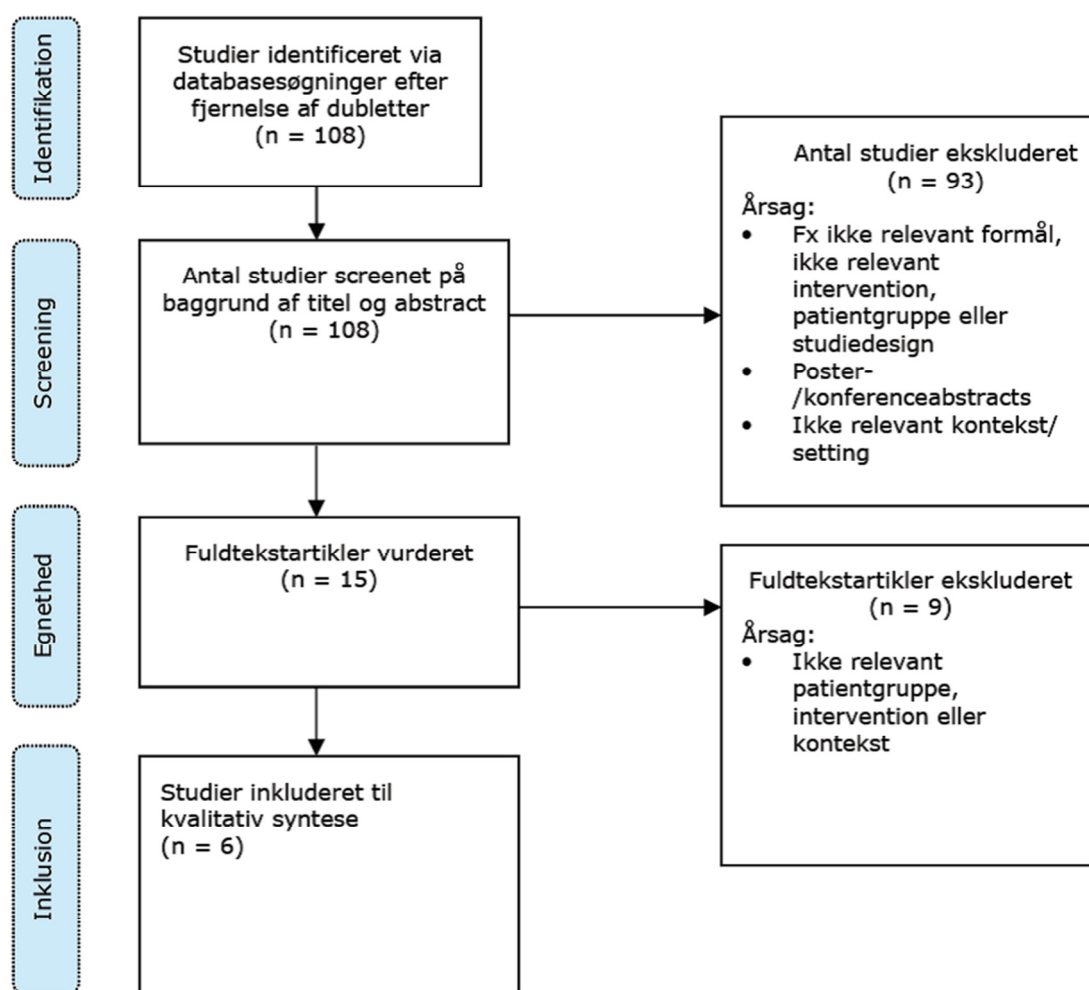
De inkluderede studier blev fordelt på to tabeller. I den ene tabel beskrives sundhedsøkonomiske evalueringer, dvs. studier, som rapporterer både effekter og omkostninger og holder dem op mod hinanden, så de kan bruges til at vurdere, hvilken diagnostisk strategi, der giver mest "value for money" (26). I den anden tabel beskrives omkostningsstudier, der ikke rapporterede effektmål, og som dermed mest kan bruges til at vurdere investeringsbehov og budgetkonsekvenser for de diagnostiske alternativer (26). For at relatere til de opstillede forskningsspørgsmål blev følgende karakteristika brugt til beskrivelse af studierne: Studie, land, kvalitet, sundhedsøkonomisk design, opfølgningstid, omkostningsperspektiv, deltagere (antal og patientgruppe), alternativer (inkl. NT-proBNP-cut-off-værdier) samt resultater og konklusion. Artikler udvalgt til beskrivelse blev kvalitetsbedømt ved hjælp af Drummonds tjekliste for kritisk vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer (26).

5.2 Resultater

Litteratursøgningen resulterede samlet i 227 referencer, og efter kontrol af dubletter var der 108 unikke studier. Den efterfølgende gennemgang og eksklusion af studierne medførte, at 6 studier blev udvalgt til beskrivelse (23,27-31).

Udvælgelsesproceduren kan ses i Figur 6.

Figur 6. Flowdiagram for det sundhedsøkonomiske review



De inkluderede studier bestod af to sundhedsøkonomiske evalueringer (23,31), hvoraf det ene studie er en cost-utility-beslutningsmodel (23) baseret på et observationsstudie, en metaanalyse og systematiske reviews. Det andet studie er en prospektiv cost-effectiveness-analyse indlejret i et observationsstudie med primære omkostningsdata (31). Der blev desuden inkluderet fire observationelle omkostningsstudier (27-30), hvoraf to af disse er prospektive (28,29). Antallet af deltagere i de prospektive observationsstudier varierer fra 94 (29) til 427 (28), mens de retrospektive studier analyserer henholdsvis 14.346 (27) og 39.830 NT-proBNP-tests fra laboratoriesystemer (30). De sundhedsøkonomiske studier og de to prospektive omkostningsstudier stammer fra England (23,28,29,31), og de to retrospektive omkostningsstudier er fra Sverige (27,30). Alle studierne anvender mere eller mindre eksplicit et sundhedssektorperspektiv. Studierne har generelt en kort tidshorizont (27-31), men et studie modellerer et livstidsperspektiv (23). Studierne har inkluderet patienter med uspecifiserede hjertesvigtssymptomer, mens et studie har inkluderet patienter i høj risiko for udvikling af hjertesvigt (28). Studierne rapporterer resultater for forskellige cut-off-værdier af NT-proBNP-testen, der svinger fra 93 pg/ml (29) til 1060 pg/ml (23).

Studiernes kvalitet svinger fra 25 % (27,28,30) af de opfyldte kvalitetskriterier i Drummonds tjekliste til 81 % (23). Man savner generelt studier, der holder omkostninger op imod et klinisk meningsfuldt effektmål – såsom forskelle i mortalitet – som følge af forskelle i diagnosestrategi. Med undtagelse af et studie (23) er der på tværs af studier generelt problemer med at matche et sundhedssektorperspektiv for omkostningerne med studiernes tidshorisont, der er for kort til at inkludere alle relevante omkostningsforskelle. Kun ét studie inkluderer reelt eventuelle forskelle i omkostninger, hvis hjertesvigt bliver overset eller omkostninger som følge af tidligere diagnose (23). Derudover er der generelt problemer i opgørelserne og værdisætningen af ressourcetræk, der ofte er utilstrækkeligt beskrevet eller i nogle tilfælde baserer sig på ekspertudsagn. Der tages som hovedregel heller ikke tilstrækkeligt hensyn til de forskellige usikkerheder, der er i en omkostningsopgørelse via følsomhedsanalyser. Endelig er der meget lidt sammenligning med andre forskningsresultater i forhold til fremgangsmåde og resultater. Potentiale for at generalisere resultater diskuteres ikke, og der er meget lidt beskrivelse af implikationer for beslutningstagning og klinisk praksis.

En oversigt over de overordnede karakteristika og konklusioner fra de inkluderede studier kan ses i Tabel 4 (sundhedsøkonomiske evalueringer) og Tabel 5 (omkostningsstudier).

5.2.1 Sundhedsøkonomiske evalueringer

Tabel 4. Studiekarakteristika for de sundhedsøkonomiske evalueringer

Studie År Land Kvalitet	Design Tids- horisont Perspektiv	Deltagere	Alternativer	Resultat	Konklusion
Monahan (23) 2017 UK 81 %	CUA i DM. Primært input er OBS. Metaanalyse og review i effektivrude- ring af medi- cin på ind- læggelse og død. Livstids- horisont. Sundheds- sektor- perspektiv.	304 patienter med symp- tomer på hjertesvigt	1) Historik med myokardie- infarkt (MI) eller mislyde i hjerte/lunger eller mand med ankelødem sendes til ekko- kardiografi. Ellers kun ekko- kardiografi hvis a) NT-proBNP \geq 620 pg/ml (kvinde, intet ankelødem). b) NT-proBNP \geq 390 pg/ml (mand, intet ankelødem). c) NT-proBNP \geq 190 pg/ml (kvinde, ankelødem). 2) Historik med MI eller mislyde i hjerte/lunger eller mand med ankelødem sendes til ekkokardiografi. Ellers kun hvis a) NT-proBNP \geq 1060 pg/ml (kvinde, intet ankelødem). b) NT-proBNP \geq 660 pg/ml (mand, intet ankelødem). c) NT-proBNP \geq 520 pg/ml (kvinde, ankelødem). 3) Historik med MI direkte til ekkokardiografi ellers kun hvis	Strategi 3 minimerer cost/QALY (£ 4.400/ QALY i forhold til ikke at gøre noget)	Strategi 3 mest CE (historik med MI eller cut- off-værdi på 400 pg/ml). Resultatet er følsomt over for beslut- ningstageres betalingsvil- lighed og andel patien- ter med redu- ceret uddriv- ningsfraktion i studiepopula- tionen (hvis andel =50 %, så er NT- proBNP med cut-off-værdi på 125 pg/ml mest CE; 13.300/QALY i forhold til strategi 3).

Studie År Land Kvalitet	Design Tids- horisont Perspektiv	Deltagere	Alternativer	Resultat	Konklusion
			NT-proBNP \geq 400 pg/ml. 4) Alle får ekkokardiografi. 5) Kun ekkokardiografi, hvis NT-proBNP \geq 125 pg/ml. 6) Man gør ingenting (sammenligningsgrundlag).		
Lim (31) 2007 UK 37 %	CEA i prospektivt OBS. Formentlig kort tids- horisont (nævnes ikke). Formentlig sundheds- sektor- perspektiv (nævnes ikke).	137 henviste patienter med symp- tomer på hjertesvigt	1) Alle patienter får ekkokardiografi. 2) Alle patienter får NT-proBNP-test med cut-off-værdi på 169,14 pg/ml (20 pmol/l). 3) Alle patienter får EKG, og ved unormalt EKG foretages ekkokardiografi. 4) Alle patienter får EKG, patienter med unormalt EKG får NT-proBNP-test med 169,14 pg/ml cut-off-værdi, og patienter over cut-off-værdi får ekkokardiografi. 5) Alle patienter får NT-proBNP-test med 169,14 cut-off-værdi, og patienter over cut-off-værdi får EKG, og unormalt EKG får ekkokardiografi.	€ 170/per fundne tilfælde	Strategi 1 (kun ekkokardiografi) mest CE. Resultatet er sensitivt over for pris på NT-proBNP-testen og i følsomhedsanalyser, hvor prisen på NT-proBNP-test sænkes, er strategi 2 (kun NT-proBNP) lige så CE eller mere CE.

UK: United Kingdom; QALY: Quality-adjusted life year; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; CUA: Cost-utility analysis; CEA: Cost-effectiveness analysis; DM: Decision model; OBS: Observationsstudie; EKG: Elektrokardiogram; CE: Cost-effective.

Monahan et al. er et cost-utility-studie i høj kvalitet, der er publiceret i marts 2017 (23). Studiet bygger på en beslutningsmodel, der involverer seks strategier for udredning af patienter, der møder op i almen praksis med uspecifikke symptomer på hjertesvigt.

- Strategi 1 er at henvise patienter direkte til ekkokardiografi, hvis patienten er mand med ankelødem eller har en historik med myokardieinfarkt (MI) eller mislyd i hjerte/lunger. Ellers foretages en NT-proBNP-test, og der henvises til ekkokardiografi, hvis patienten er kvinde uden ankelødem og værdien er \geq 620 pg/ml. Er patienten en kvinde med ankelødem er tærskelværdien \geq 190 pg/ml. Hvis patienten er en mand uden ankelødem, henvises der til ekkokardiografi, hvis værdien er \geq 390 pg/ml.
- Strategi 2 ligner strategi 1, men har højere cut-off-værdier for NT-proBNP-testen. Der henvises stadig patienter direkte til ekkokardiografi, hvis patienten er mand med ankelødem eller har en historik med MI eller mislyd i hjerte/lunger. Ellers foretages en NT-proBNP-test, og der henvises til ekkokardiografi, hvis patienten er kvinde uden ankelødem og værdien er \geq 1060 pg/ml. Er patienten en kvinde med ankelødem er tærskelværdien \geq 520

pg/ml. Hvis patienten er en mand uden ankelødem, henvises der til ekkokardiografi, hvis værdien er ≥ 660 pg/ml.

- Strategi 3 er den strategi, der allerede anbefales i England, nemlig at patienten henvises direkte til ekkokardiografi, hvis patienten har en historik med MI og ellers kun, hvis NT-proBNP-testen er ≥ 400 pg/ml.
- Strategi 4 er at sende alle patienter direkte til ekkokardiografi.
- Strategi 5 er at foretage en NT-proBNP-blodprøve på alle patienter med symptomer på hjertesvigt og henvise til ekkokardiografi, hvis værdien er ≥ 125 pg/ml.
- Strategi 6 er et "gør-ingen ting"-alternativ inkluderet som sammenligningsgrundlag, dvs. at man hverken foretager NT-proBNP-test eller ekkokardiografi.

Studiet bygger på et diagnostisk følsomhedsstudie med 304 patienter (REFER-studiet) (32) og inkluderer en metaanalyse og systematisk review i vurdering af effekter og omkostninger ved indlæggelser og til medicin. Studiet har den højeste kvalitet af alle inkluderede studier og inkluderer blandt andet sundhedseffekterne livskvalitet og død i form af kvalitetsjusterede leveår (QALY), og der modelleres en mortalitetsgevinst ved tidlig versus sen diagnose. Studiet inkluderer både omkostninger til implementering af strategierne (herunder medicinomkostninger som følge af tidligere diagnose) og omkostninger til ekstra udredning og indlæggelser som følge af overset hjertesvigt i udredningen. Ligeledes analyserer man kønsspecifikt, og effekter og omkostninger modelleres over et livstidsperspektiv, og der tages højde for relevante usikkerheder i følsomhedsanalyser.

Studiet konkluderer, at strategi 3 (direkte henvisning til ekkokardiografi, hvis historik med MI og ellers kun hvis NT-proBNP-testen er ≥ 400 pg/ml) i hovedscenariet er mest omkostningseffektivt (23). En del af forklaringen på denne konklusion er, at jo lavere cut-off-værdien blev sat i studiepopulationen for at øge andelen af korrekt henviste patienter med hjertesvigt, desto flere, som ikke havde hjertesvigt, sendte man til ekkokardiografi. Det underliggende følsomhedsstudie rapporterede, at man identificerede 77 % korrekt med hjertesvigt ved en cut-off-værdi på 400 pg/ml og 94 % ved 125 pg/ml, men samtidig henvistes 9 % uden hjertesvigt ved cut-off-værdi på 400 pg/ml, mens det var 51 % ved 125 pg/ml (32). Følsomhedsanalyserne viser, at konklusionen er sensitiv over for andelen af patienter, der antages at møde op i almen praksis med reduceret uddrivningsfraktion (HF_rEF), da mortalitetsgevinsten af tidlig diagnose i studiet antages at ville være større for denne gruppe end for gruppen med bevaret uddrivningsfraktion (HF_pEF). I studiepopulationen havde kun 12 % HF_rEF, hvilket er et konservativt estimat. Hvis denne andel i stedet antages at være 50 % eller højere, eller hvis beslutningstagernes betalingsvilje for ekstra sundhedseffekt er høj (over £ 68.000/QALY), så vil det i begge tilfælde være strategi 5 (alle får NT-proBNP-test med cut-off-værdi på 125 pg/ml), som vil være mest omkostningseffektiv (23). Ekkokardiografi til alle patienter

ter er omkostningseffektiv i det ene scenarie, hvor alle patienter, der møder op i almen praksis har HFrEF (£ 11.600/QALY i forhold til NT-proBNP-test med cut-off-værdi på 125 pg/ml).

En begrænsning ved studiet er, at det baserer andelen af patienter i behandling med betablokkere og ACE-inhibitors på et studie fra 2009, og det er ikke usandsynligt, at denne andel reelt vil være større i dag, hvorved mortalitetsgevinsten ved tidligere diagnose også vil være større. Dette scenarie er ikke modelleret.

Lim et al. er et cost-effectiveness-studie indlejret i et observationsstudie af 137 patienter med formodet hjertesvigt fra 2007 (31). Studiet omhandler fem forskellige diagnostiske alternativer.

- Strategi 1: Alle patienter får ekkokardiografi.
- Strategi 2: Alle patienter får en NT-proBNP-test og får ekkokardiografi hvis værdien er $\geq 169,14$ pg/ml (studiet rapporterer end anden enhed på 20 pmol/l).
- Strategi 3: Alle patienter får elektrokardiografi (EKG), og er det unormalt foretages ekkokardiografi.
- Strategi 4: Alle patienter får EKG, og ved unormalitet laves en NT-proBNP-test – og ekkokardiografi hvis værdien er $\geq 169,14$ pg/ml.
- Strategi 5: Alle patienter får NT-proBNP-test, og er værdien $\geq 169,14$, laves EKG. Er det også unormalt laves ekkokardiografi.

Studiet konkluderer, at det vil være mest omkostningseffektivt at diagnosticere patienter med ekkokardiografi alene med en pris på € 170 per fundet tilfælde af hjerteabnormalitet. NT-proBNP-screening med en grænseværdi på 169,14 pg/ml (20 pmol/L) efterfulgt af ekkokardiografi var den næstmest omkostningseffektive strategi og var forbundet med en anslået pris på € 198 per fundne tilfælde af hjerteabnormalitet. Konklusionen er sensitiv over for enhedsomkostningen for en NT-proBNP-blodprøve. Sænkes prisen for NT-proBNP-testen med 27 % eller mere fra den oprindelige pris, så er strategi 2 (NT-proBNP-testen med en cut-off-værdi på 169,14 pg/ml) mindst ligeså omkostningseffektiv som strategi 1 (ekkokardiografi til alle).

Studiet har en relativt lav sundhedsøkonomisk kvalitet for denne type studie-design. Det tager udgangspunkt i en patientpopulation, der allerede var henvist til ekkokardiografi, og det inkluderer ikke et klinisk relevant effektmål såsom mortalitet. På omkostningssiden er tidshorisonten for kort til at inkludere alle relevante omkostningskategorier i et sundhedssektorperspektiv (fx ikke omkostninger som følge af overset hjertesvigt eller medicinomkostninger som følge af tidligere diagnose), og studiet modellerer heller ikke konsekvenserne af antagelserne om omkostninger bag ekkokardiografi (den beregnede omkostning for ekkokardiografi bli-

ver beregnet ud fra en fast antagelse om antal årlige procedurer, udstyrets levetid, anskaffelsespriser og lønniveau).

5.2.2 Omkostningsstudier

Tabel 5. Studiekarakteristika for omkostningsstudierne

Studie År Land Kvalitet	Design Tidshorisont Perspektiv	Deltagere	Alternativer	Resultat	Konklusion
Khezri (30) 2014 Sverige 25 %	Omkostnings- minimerings- studie Retrospektivt OBS Formentlig kort tidshorisont (nævnes ikke). Sundhedssek- torperspektiv.	39.830 NT- proBNP- tests fra henviste patienter med symp- tomer på hjertesvigt	1) Alle patienter screenes med NT- proBNP-test (300 pg/ml) inden eventuel ekko- kardiografi. 2) Alle patienter screenes med NT- proBNP-test (400 pg/ml) inden eventuel ekko- kardiografi. 3) Alle patienter kunne have fået ekkokardiografi.	1) Omkostninger reduceret med € 300.000/ 100.000 indbyg- gere ved NT- proBNP-test (300 pg/ml). 2) Omkostninger reduceret med € 350.000/ 100.000 indbyg- gere ved NT- proBNP-test (400 pg/ml).	NT-proBNP- testen kan reducere de diagnostiske omkostninger for patienter ved mistanke om hjertesvigt.
Ferrandis (27) 2013 Sverige 25 %	Omkostnings- minimerings- studie Retrospektivt OBS Formentlig kort tidshorisont (nævnes ikke). Sundhedssek- torperspektiv.	14.346 NT- proBNP- tests fra henviste patienter med symp- tomer på hjertesvigt	1) Alle patienter screenes med NT- proBNP-test (300 pg/ml) inden eventuel ekko- kardiografi. 2) Alle patienter screenes med NT- proBNP-test (400 pg/ml) inden eventuel ekko- kardiografi. 3) Alle patienter kunne have fået ekkokardiografi.	1) Omkostninger reduceret med 28-29 % ved NT- proBNP-test (300 pg/ml) 2) Omkostninger reduceret med 33-36 % ved NT- proBNP-test (400 pg/ml)	NT-proBNP- målinger kan reducere antallet af ekkokardio- grafier for patienter med mistanke om hjertesvigt og dermed de diagnostiske omkostninger.
Goode (29) 2008 UK 28 %	Omkostnings- minimerings- studie Prospektivt OBS Formentlig kort tidshorisont (nævnes ikke). Formentlig sundhedssek- torperspektiv (nævnes ikke).	94 med symptomer på hjerte- svigt	1) Alle patienter fik foretaget NT- proBNP-test (cut- off-værdi på 180 pg/ml som indikator for "major LVSD"). Ekko- kardiografi, hvis over cut-off-værdi. 2) Alle patienter fik foretaget NT- proBNP-test (93 pg/ml som indi- kator for "SHD"). Kun ekkokardio- grafi, hvis over cut- off-værdi. 3) Alle patienter får ekkokardiografi.	1) NT-proBNP- test (180 pg/ml) sparer 23 % i omkostninger i forhold til ekko- kardiografi. 2) NT-proBNP- test (93 pg/ml) sparer 8 % i forhold til ekko- kardiografi.	NT-proBNP- målinger kan reducere diagnostiske omkostninger for patienter ved mistanke om hjertesvigt.

Studie År Land Kvalitet	Design Tidshorisont Perspektiv	Deltagere	Alternativer	Resultat	Konklusion
Goode (28) 2007 UK 25 %	Omkostnings- minimerings- studie Prospektivt OBS Formentlig kort tidshorisont (nævnes ikke). Formentlig sundhedssek- torperspektiv (nævnes ikke).	427 i højrisiko for hjertesvigt	1) Alle patienter fik foretaget NT- proBNP-test (cut- off-værdi 150 pg/ml) og EKG inden eventuel ekkokardiografi. 2) Alle patienter får foretaget ekko- kardiografi.	NT-proBNP-test (150 pg/ml) + EKG-screening inden eventuel ekkokardiografi sparer 24,1 % i omkostninger i forhold til at udføre ekko- kardiografi på alle patienter.	Det er muligt at opnå omkostnings- besparelser på ekkokardiografi ved NT- proBNP- målinger og EKG.

UK: United Kingdom; OBS: Observationsstudie; EKG: Elektrokardiogram.

Khezri et al. er et retrospektivt studie af 39.830 NT-proBNP-tests foretaget i perioden 2005-2012 i Upland i Sverige, og som er hentet fra et laboratoriesystem (30). Studiet opstiller et omkostningsminimeringsstudie, der sammenligner omkostningerne ved, at alle patienterne i studiepopulationen i virkeligheden havde fået foretaget ekkokardiografi sammenlignet med de omkostninger, der faktisk var ved først at screene henviste patienter fra almen praksis med NT-proBNP-tests med cut-off-værdi værdi på henholdsvis 300 og 400 pg/ml. Studiet konkluderer, at det er muligt at opnå omkostningsbesparelser på diagnostiske omkostninger ved indførelse af NT-proBNP-screening før ekkokardiografi ved begge cut-off-værdier (mellem € 300.000/100.000 borgere og € 350.000/100.000 borgere), og at besparelsen er størst ved NT-proBNP \geq 400 pg/ml (€ 350.000/100.000 borgere).

Ferrandis et al. er et studie med samme design (data trukket retrospektivt fra laboratoriesystemer, og der beregnes hypotetiske ekkokardiografiomkostninger), dog med færre NT-proBNP-tests (14.346) og med data fra tre svenske regioner: Blekinge, Östergötland og Upland (27). Studiet konkluderer, at det er muligt at opnå omkostningsbesparelser på diagnostiske omkostninger ved indførelse af NT-proBNP-screening før ekkokardiografi ved en cut-off-værdi på 300 pg/ml på mellem 28 og 29 % per region og på mellem 33 og 36 % per region ved et cut-off-værdi på 400 pg/ml.

Begge studier har en lav kvalitet. Patienter med NT-proBNP-værdier under de to cut-off-værdier antages ikke at have hjertesvigt, hvilket nok forklarer, at studierne udelukkende inkluderer diagnostiske omkostninger, og tidshorisonten er dermed for kort til at inkludere alle relevante omkostningskategorier i et sundhedssektorperspektiv (der inkluderes ikke omkostninger som følge af overset hjertesvigt eller medicin som følge af tidligere diagnose). Der bliver heller ikke lavet nogen form for følsomhedsanalyser i relation til omkostningerne ved NT-proBNP-tests eller ekkokardiografi, og fremgangsmåden i at opskalere besparelsen til regions- eller populationsniveau er tvivlsom.

Goode et al. 2008 er en pilotundersøgelse af de relative omkostninger ved at bruge NT-proBNP-tests, EKG og ekkokardiografi (29). Undersøgelsen omfattede 94 patienter med symptomer på hjertesvigt. Alle patienter fik foretaget ekkokardiografi uanset NT-proBNP-resultatet. Forfatterne konkluderer at anvendelse af en NT-proBNP-cut-off-værdi på 180 pg/ml som indikator for systolisk dysfunktion ("major LVSD") ville kunne føre til en relativ omkostningsreduktion på 23 % i forhold til ekkokardiografi alene. For patienter med symptomer på større "strukturelle hjertesygdomme" kunne en NT-proBNP-cut-off-værdi på 93 pg/ml reducere omkostninger med 8 %. At anvende EKG tilfører ikke yderligere omkostningsreduktioner til diagnoseforløbet.

Kvaliteten af studiet er lav. Tidshorizonten er igen meget kort i relation til at inkludere alle relevante omkostninger i et sundhedssektorperspektiv. Omkostninger til ekkokardiografi og NT-proBNP-tests stammer fra et ældre studie, der har anvendt ekspertudsagn i omkostningsopgørelsen (33). Analysemodellen for omkostninger er endvidere utraditionel, og der er heller ikke udført nogen form for følsomhedsanalyser.

Goode et al. 2007 vurderede omkostningerne ved screening af 427 højrisikopersoner til hjertesvigt med ekkokardiografi, EKG og NT-proBNP-test (28). Inkluderede højrisiko patienter var registreret med et eller flere af følgende karakteristika: Iskæmisk hjertesygdom, tidligere MI, atrieflimren, diabetes eller hypertension i de seneste 10 år eller indtag af vanddrivende medicin. Analysen viste, under antagelse af at ingen patienter bliver overset, at kombinationen af NT-proBNP med en cut-off-værdi på 150 pg/ml, MI-symptomer og EKG før eventuel ekkokardiografi førte til en omkostningsreduktion på 24,1 % (18,1-48,3 %) sammenlignet med ekkokardiografi alene.

Studiet minder meget om Goode et al. 2008 (29), og især beregningen af omkostninger foregår på samme måde og er dermed utraditionel, kilder til omkostninger er baseret på ældre ekspertudsagn, ligesom der heller ikke er udført nogen form for følsomhedsanalyser.

5.3 Konklusion

Der blev fundet i alt seks studier, hvoraf to studier beskæftigede sig med omkostningseffektiviteten af indførelse af NT-proBNP-screening i almen praksis, mens fire studier udelukkende fokuserede på omkostningerne. Alle studier, med undtagelse af det ene sundhedsøkonomiske studie, kom frem til, at NT-proBNP-screening inden eventuel ekkokardiografi var enten omkostningsbesparende eller omkostningseffektiv. Det ene sundhedsøkonomiske studie af Lim et al. konkluderede derimod, at ekkokardiografi til alle patienter var mest omkostningseffektivt. Alle studier opererede dog med forskellige cut-off-værdier for NT-proBNP-testen, og det er derfor vanskeligt at sammenligne resultaterne direkte.

I litteraturgennemgangen fandt vi kun ét studie, der både opfylder de designkriterier og rapporteringsstandarder, der kendetegner troværdige og brugbare sundhedsøkonomiske evalueringer til ressourceallokering i sundhedsvæsenet i dag (26,34), nemlig studiet af Monahan et al. Studiet opererer med flere forskellige aktuelle diagnostiske scenarier, herunder forskellige cut-off-værdier for NT-proBNP-testen, og studiet er således fx det eneste, som både inkluderer sundhedsgevinster (forskelle i mortalitet og livskvalitet) og et bredt spektrum af relevante omkostningskategorier i et sundhedssektorperspektiv (påløbne omkostninger til diagnostik, omkostninger som følge af tidligere diagnose og som følge af overset hjertesvigt).

Studiet illustrerer et trade-off mellem sundhedsgevinsten ved at sænke cut-off-værdien, så flere bliver korrekt diagnosticeret med hjertesvigt, og de påløbne omkostninger, dette giver anledning til (da man derved også kommer til at henvise en større andel patienter uden hjertesvigt til ekkokardiografi). I dette studie var mortalitetsgevinsten som følge af tidligere diagnose generelt ikke proportionelt stigende med ekstraomkostningerne ved at sænke cut-off-værdien.

Studiet illustrerer også, at der er behov for mere viden om cut-off-værdier for NT-proBNP-testen i specifikke underpopulationer af patienter med hjertesvigt (HFrEF versus HFpEF) for at kunne bestemme den mest optimale diagnostiske strategi. Studiet sandsynliggør, at jo større andelen af patienter med HFrEF, der præsenterer sig i almen praksis, desto mere omkostningseffektivt vil det være at sænke NT-proBNP-testens cut-off-værdi (her kan det måske være gavnligt at tænke på en cut-off-værdi på 0 som værende ensbetydende med at sende alle til ekkokardiografi).

Samlet set er implikationen, at evidensen for de sundhedsøkonomiske effekter af NT-proBNP-tests i almen praksis er begrænset. Der blev ikke fundet danske studier, og det er uklart, hvorvidt resultaterne fra Monahan et al. ukritisk kan overføres til en dansk kontekst, hvor hjertesvigt målgruppen kan have andre karakteristika, hvor ressourcetrækket kan være forskelligt på grund af organisatoriske forskelle, og hvor omkostningerne kan have andre relative niveauer. Der er således behov for flere sundhedsøkonomiske studier af høj kvalitet.

6 Samlet konklusion

Samlet set er evidensen for den diagnostiske følsomhed af NT-proBNP-testen moderat. Der blev fundet i alt fire systematiske reviews og yderligere fire primære studier til vurdering af den diagnostiske følsomhed af NT-proBNP-testen. Kvaliteten af disse reviews er generelt god, mens de primære studier generelt har en lav til moderat kvalitet. Hos patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt, som testes ved biomarkøren NT-proBNP i almen praksis, viser gennemgangen ved en cut-off-værdi på 125 pg/ml høj sensitivitet fra 0,88 til 1. Ved en sygdomsprævalens på 24 til 34 % kan negative, prædiktive værdier beregnes til mellem 0,9 og 1. Generelt er specificiteten lavere (0,49-0,89) ved en cut-off-værdi på 125 pg/ml. Ved en cut-off-værdi på 400 pg/ml findes i primære studier en sensitivitet på 77-88 % (to studier) og en specificitet på 91,5 % (et studie).

Gennemgangen af den diagnostiske følsomhed viser et trade-off mellem sensitivitet og specificitet, der bliver forstærket, jo tættere man via cut-off-værdien ønsker sensitiviteten på 1. Jo tættere man vil på at finde alle patienter med hjertesvigt ved at sænke cut-off-værdien, desto kraftigere er faldet i specificiteten, dvs. at markant flere personer identificeres som værende under mistanke for at have kronisk hjertesvigt uden at have det.

Den sundhedsøkonomiske evidens er begrænset. Der blev fundet to omkostningseffektivitetsstudier og fire omkostningsstudier. Alle studier, med undtagelse af et, konkluderer, at NT-proBNP-testen med de rapporterede cut-off-værdier alle har potentiale til at være omkostningsbesparende (og måske endda har potentiale til at være en omkostningseffektiv screening før eventuel ekkokardiografi i forhold til at sende alle til ekkokardiografi). Men reelt er der kun et ud af disse studier, som opfylder de kvalitetsstandarder, der er for økonomiske analyser i dag.

Dette studie rapporterer de afledte konsekvenser, det har, at der er et trade-off mellem sensitivitet og specificitet. Det konkluderes i studiet, at mortalitetsgevinsten (som følge af tidligere diagnose af flere patienter med hjertesvigt ved at ændre beslutningsreglen med en cut-off-værdi på 400 pg/ml til 125 pg/ml) generelt ikke er proportionelt stigende med ekstraomkostningerne ved at sænke cut-off-værdien. Denne konklusion var dog sensitiv over for andelen af hjertesvigtpatienter med reduceret uddrivningsfraktion, og det er usikkert om denne andel samt omkostningsniveauer svarer til en dansk kontekst.

Referencer

- (1) Dansk Cardiologisk Selskab. NBV (national behandlingsvejledning), kronisk systolisk hjerteinsufficiens; 2017. <http://nbv.cardio.dk/chf>. Accessed December, 2017.
- (2) European Society of Cardiology. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines; 2016. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.
- (3) Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for hjerteklapsygdom og hjertesvigt. København: Sundhedsstyrelsen; 2013. <http://kb-prod-dab-01.kb.dk:8080/wayback/20130725222802/http://www.sst.dk/publ/Publ2013/05maj/PkforHjertesvigtKlapv2.pdf>.
- (4) Adams KF Jr. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure. Am J Med. 2001;110 Suppl 7A:6S-13S.
- (5) Dansk Selskab for Almen Medicin. Kronisk systolisk hjerteinsufficiens; 2013. <http://vejledninger.dsam.dk/hjerteinsufficiens/>. Accessed December, 2017.
- (6) Sundhedsdatastyrelsen. Hjertemonitorering; 2017. <http://esundhed.dk/sundhedsaktivitet/hjerteomr%C3%A5det/cor/Sider/hjertemonitorering.aspx>. Accessed Januar, 2018.
- (7) Khezri BS, Helmersson-Karlqvist J, Larsson A. Estimation of the possible economic effects of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography in primary care. Clin Lab. 2014;60(6):881-6.
- (8) Region Hovedstaden. Hjertesvigt og hjerteklapsygdom; 2017. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser-icpc/k-hjerte-karsystem/hjertesvigt-hjerteklapsygdom/#headerAAAA>. Accessed Januar, 2018.
- (9) Region Midtjylland. Hjerteklapsygdom og hjertesvigt; 2016. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/k-hjerte-karsystem/hjerteklapsygdom-hjertesvigt/>. Accessed Januar, 2018.
- (10) Higgins JPT GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]; 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed September, 2017.
- (11) Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart. 2006;92(6):843-9.
- (12) The Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Handbook for DTA Reviews; 2011. <http://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>. Accessed November, 2017.
- (13) Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure. Clin Biochem. 2015;48(4-5):236-46.
- (14) Mejhert M, Kahan T. A management programme for suspected heart failure in primary care in cooperation with specialists in cardiology. Eur J Gen Pract. 2015;21(1):26-32.

- (15) Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1102-12.
- (16) Sharma A, Heath R, Ayling RM. Choosing the NT-proBNP cut-off for use as part of a community heart failure care pathway. *Primary Care Cardiovascular Journal.* 2011;4(1):29-31.
- (17) Fazal IA, Bhagra SK, Bailey KM et al. Impact of using different guideline recommended serum natriuretic peptide thresholds on the diagnosis and referral rates of a diagnostic heart failure clinic. *Int J Clin Pract.* 2015;69(11):1349-56.
- (18) Mant J, Doust J, Roalfe A et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13(32):1-207.
- (19) Balion C, Don-Wauchope A, Hill S et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews;* 2013. Report No.: 13(14)-EHC118-EF.
- (20) 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(4):439-51.
- (21) Ewald B, Ewald D, Thakkestian A et al. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38(2):101-13.
- (22) Adlbrecht C, Neuhold S, Hulsmann M et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(1):55-61.
- (23) Monahan M, Barton P, Taylor CJ, REFER investigators et al. MICE or NICE? An economic evaluation of clinical decision rules in the diagnosis of heart failure in primary care. *Int J Cardiol.* 2017;241:255-61.
- (24) Taylor CJ, Monahan M, Roalfe AK et al. The REFER (REFer for Echocardiogram) study: a prospective validation and health economic analysis of a clinical decision rule, NT-proBNP or their combination in the diagnosis of heart failure in primary care. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017.
- (25) Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M et al. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(7):613-19.
- (26) Drummond M, Sculpher M, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4. edition. Toronto: Oxford University Press; 2015.
- (27) Ferrandis MJ, Ryden I, Lindahl TL et al. Ruling out cardiac failure: cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography. *Ups J Med Sci.* 2013;118(2):75-79.
- (28) Goode KM, Clark AL, Bristow JA et al. Screening for left ventricular systolic dysfunction in high-risk patients in primary-care: a cost-benefit analysis. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(12):1186-95.
- (29) Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Ruling out heart failure in primary-care: the cost-benefit of pre-screening using NT-proBNP and QRS width. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):426-37.

- (30) Khezri BS, Helmersson-Karlqvist J, Larsson A. Estimation of the possible economic effects of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography in primary care. *Clin Lab*. 2014;60(6):881-6.
- (31) Lim TK, Dwivedi G, Hayat S et al. Cost effectiveness of the B type natriuretic peptide, electrocardiography, and portable echocardiography for the assessment of patients from the community with suspected heart failure. *Echocardiography*. 2007;24(3):228-36.
- (32) Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, REFER investigators et al. Primary care REFerral for Echo-cardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2017;67(655):e94-e102.
- (33) Galasko GI, Barnes SC, Collinson P et al. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: Natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J*. 2006;27(2):193-200.
- (34) Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health* 2013;16(2):231-50.

Bilag

Litteraturgennemgang vedrørende diagnostik af hjertepatienter i almen praksis. Udkast til søgestrategi for søgning.

Formål

MTV'en har overordnet til formål at undersøge effekt- og sundhedsøkonomiske forhold i relation til anvendelse af en blodprøvetest - NT-proBNP-måling hos patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt. Brugen af testen sammenlignes med sædvanlig praksis, hvor det diagnostiske forløb typisk tager afsæt i en henvisning fra praktiserende læge til specialistudredning ved symptomer på kronisk hjertesvigt. Udredningen inkluderer oftest ekkokardiografi. Økonomiske samt kliniske effekter ved anvendelse af testen ønskes undersøgt.

Der ønskes en systematisk opsummering af testens prædiktive værdier ved daglig brug i almen praksis samt testens sensitivitet/specificitet. Samtidig ønskes det vurderet, hvilken effekt anvendelse af blodprøvetesten har i forhold til fx udredningstid, hospitalisering, antal henvisninger til hjertepakker, andel af henviste patienter der får påvist kronisk hjertesvigt, anden morbiditet?

Det ønskes desuden undersøgt, om der er patientgrupper, hvor det er særligt fordelagtigt at anvende testen, eller hvor testen ikke bør anvendes? Karakteristika af patientgrupper samt cut-off-værdier for testen ønskes undersøgt. I forhold til hvilke patientgrupper og cut-off-værdier er blodprøvetesten mest omkostningseffektiv? Dertil hvad er omkostningseffektiviteten for patienter, der får foretaget blodprøvetest sammenlignet med nuværende praksis, set fra et sundhedssektorperspektiv?

Der afgrænses ikke i søgningen specifikt i forhold til effektmål. Både kort- og langsigtede effekter vurderes. Ligeledes ønskes det vurderet, om der kan observeres forskelle i den patientoplevede tilfredshed ved brug af testen.

Hensigten med søgningen er i relevante databaser at indsamle referencer, der beskæftiger sig med disse effektforhold. Således inkluderes både diagnostiske studier og effektstudier i projektet. Der søges/afgrænses ikke indledningsvist på *sammenligningsgrundlag og effektmål*.

Søgning vedrørende testens anvendelighed og effekt/risici ved brug af test. Søgning er afgrænset via PICO-strukturen.

Patient: Patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt

Søgeord:

- "chronic heart failure"
- "Heart Failure"[Mesh]
- "heart failure"
- "myocardial failure"
- "cardiac failure"
- "congestive heart failure"
- "cardiac insufficiency"
- "heart insufficiency"

Sektor:

- "Primary Health Care"[Mesh]
- "General Practice"[Mesh]
- "family practice"
- "general medical practice"
- "general medicine"
- "general practice"
- "first line care"
- "primary healthcare"
- "primary medical care"
- "primary care"
- "primary health care"
- "Physician"

Intervention:

Blodprøvetest NT-proBNP

Søgeord:

- NT-proBNP
- N-terminal pro-BNP
- NT-proBNP
- NT-BNP

Kan vi desuden forsøge at kombinere følgende søgeord med ovenstående (- eventuelt kun to blokke fx sektor- og interventionsblokken (blok 2 og 3) eller patient og interventionsblokken (blok 1 og 2)):

- diagnosis
- sensitivity and specificity
- clinical decision making
- prediction – Predictive Value of Tests.
- cut-off value

Eller med:

- Outcome Assessment (Health Care)

**Søgning vedrørende økonomiske konsekvenser ved brug af test.
Søgning er afgrænset via PICO-strukturen.**

Patient: Patienter med symptomer på kronisk hjertesvigt

Søgeord:

- "chronic heart failure"
- "Heart Failure"[Mesh]
- "heart failure"
- "myocardial failure"
- "cardiac failure"
- "congestive heart failure"
- "cardiac insufficiency"
- "heart insufficiency"

Intervention: Blodprøvetest NT-proBNP

Søgeord:

- NT-proBNP
- N-terminal pro-BNP
- NT-proBNP
- NT-BNP

Kombineret med:

Søgeord:

- cost effectiveness analyses
- cost study
- cost benefit analyses
- cost estimate
- cost utility analyses
- economic evaluation
- utilization
- cost study
- cost analyses/analysis
- cost estimate
- costs

Afgrænsning for begge søgninger:

Aldersgruppe: Ingen

Tid: 2006 – okt. 2016

Sammenligningsgrundlag og effektmål: Ingen

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Studiedesign: Søgningen inkluderer komparative observationsstudier (fx case-kontrol og kohorte), RCT-studier og systematiske reviews (herunder Cochrane-reviews, evidensbaserede retningslinjer og MTV-rapporter).

Andre forhold: at søgning tager højde for sammensatte/ikke-sammensatte ord, bindestreger osv. fx costeffectiveness/cost-effectiveness/cost effectiveness.

Søgningen inkluderer blandt andet databaser som PubMed, Embase, PsycInfo, CINAHL, PEDro, EconLit samt Cochrane Library og relevante MTV-databaser.

Søgning afdækker indledningsvist både primær og sekundær litteratur. Da flere områder vedrørende brug af blodprøvetesten søges afdækket, kan der ved mange inkluderede studier afgrænses til sekundære studier af høj kvalitet samt primære studier fra sidste søgedato.

