

6. Kurzbeschreibungen von HTA-Berichten

HTA-Bericht: Shekelle P, Rich M, Morton S, Atkinson Col. S, et al. Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female, Black, and Diabetic Patients, and Cost Effectiveness. Evidence Report/Technology Assessment No. 82 (Prepared by the Southern California-RAND Evidence-based Center under Contract No 290-97-0001). AHRQ Publication No. 03-E045. **Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2003.** <http://www.ahrq.gov/>

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ist die oberste Bundesbehörde der USA, welche die Forschung zu Qualitätsförderung, Kostendämpfung, Patientensicherheit und zu medizinischen Fehlern beaufsichtigt. Sie fördert mit ihren Evidence-based Practice Centers (EPC's) die Entwicklung von Evidenzreports und Technologiebewertungen, um öffentliche und private Organisationen bei ihrem Bemühen um Verbesserung der Qualität der medizinischen Versorgung durch Bereitstellung umfassender, wissenschaftlich fundierter Informationen zu unterstützen. Dabei werden zur Erstellung der Berichte Kooperationen zwischen den EPC's und anderen medizinischen und Forschungsorganisationen gebildet. Die Berichte durchlaufen vor ihrer Publikation ein gestuftes internes und externes Reviewverfahren und sollen nach ihrer Veröffentlichung eine breite Gruppe von Adressaten (Leistungserbringer, Kostenträger, Patienten und politische Entscheidungsträger) ansprechen.

b) Konkrete Fragestellung

Sie entstand aus potentiellen *Key Questions*, die dem AHRQ vom American College of Physicians, der American Society of Internal Medicine und der American Academy of Family Physicians übermittelt wurden. Diese wurden in einem iterativen Prozess nach Prüfung auf Machbarkeit und Relevanz gemeinsam mit einem Expertenpanel¹ überarbeitet und im weiteren Bearbeitungsprozess auf die folgende konkrete Fragestellung fokussiert:

- Welche Assoziationen bestehen zwischen verschiedenen Therapieansätzen (ACE-Hemmer, β -Rezeptorenblocker) und der Gesamtmortalität bei weiblichen und männlichen Patienten, Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, farbigen und weißen Patienten mit Herzinsuffizienz?
- Variieren diese Assoziationen mit Geschlecht, diabetischem Status und Rasse?

Der zweite Teil des Reports umfasst eine Kosteneffektivitätsanalyse, die hier nur in Kurzform und separat berichtet wird.

c) Zielpopulation

In einer Anzahl von Studien wurde der mortalitätsreduzierende Benefit der Therapie mit ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern bei erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt. Die meisten der eingeschlossenen Patienten waren weiß und männlich. Daraus ergab sich die Frage, ob ein vergleichbarer Benefit auch bei Subpopulationen, wie Frauen, Angehörigen anderer Rassen und Patienten mit Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus nachgewiesen werden kann, da Untersuchungen für andere Konditionen vorliegen, die Unterschiede in der Wirksamkeit von Therapien zeigten (z.B. Rassenunterschiede in der Therapie des Hypertonus mit ACE-Hemmern, geschlechtsspezifische Unterschiede der Wirksamkeit von Kardiaka).

d) Methode

Recherche: Initial wurde von den Untersuchern eine systematische Suche nach allen RCTs zur Wirksamkeit von ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern durchgeführt, Datenbanken

¹ Zusammengesetzt aus führenden Kardiologen aus akademischen und nichtakademischen Settings, Klinikern, Forschern und Healthcare-Managern, im Originaldokument mit Namen und Institutionszugehörigkeit aufgelistet;

und Suchstrategien wurden expliziert. Da die dazu erhältlichen Publikationen nur in Einzelfällen stratifiziert zu den gesuchten Subpopulationen berichteten, wurden umfangreiche Versuche unternommen, um die erforderlichen Daten zu erlangen. Auch wurde nach nicht publizierten Studien recherchiert. Da die angeschriebenen Autoren nur in einzelnen Fällen antworteten, musste die ursprünglich geplante Vorgehensweise geändert werden.

Ein- und Ausschlusskriterien: Nicht explizit genannt. Einschluss von ‚Major RCTs‘ mit einer Studienpopulation $N > 1.000$ (außer CONSENSUS: eingeschlossen, weil 1. RCT zur Mortalität von ACEH und weil von Expertenpanel ausdrücklich gewünscht).

Datenextraktion: keine Angabe zur Zahl unabhängiger Reviewer, Datenextraktion erfolgte in Evidenztabelle. Patientenbezogene Daten wurden von einigen eingeschlossenen Studien ermittelt (für 2 RCTs via FDA-Approval-Verfahren, für weitere nach Feedback der angeschriebenen Autoren), weitere erforderliche Stratifikationen konnten aus inzwischen publizierten Subgruppenanalysen der Studien gewonnen werden. Die methodische Qualität der Studien wurde mit einem standardisierten, nicht-score-bildenden Instrument bewertet.

Datensynthese: getrennte Metaanalysen für medizinische Wirksamkeit (Gesamt mortalität) von ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern bei Männern/Frauen, Diabetikern/Nichtdiabetikern, weißen (und non-black)/farbigen Patienten; Verwendung des DerSimonian & Laird Random-Effects-Models wegen between-study-Varianz; Kalkulation von Relativem Risiko und Hazard Ratio für alle Outcomes und Ausgabe in log RR bzw. log HR sowie der rücktransformierten Form; Hazard Ratios wurden zusätzlich kalkuliert, da das Relative Risiko unterschiedliche Follow-up-Zeiten der Studien nicht ausreichend berücksichtigt und die eingeschlossenen Studien in diesem Punkt heterogen waren; Heterogenitätstests: χ^2 -Test; zur Untersuchung der Unterschiede der Subgruppen wurden Teststatistiken eingesetzt, in denen die *ratios of the relative risks* (RRR) und die *ratios of hazard ratios* (RHR) ermittelt wurden. Die Robustheit der Ergebnisse wurde in Sensitivitätsanalysen geprüft. Alle Methoden wurden ausreichend expliziert und ihre Auswahl begründet.

e) Ergebnisse

Geschlechtsspezifische Wirksamkeit der ACE-Hemmer:

Einschluss von sieben RCTs (CONSENSUS, SAVE, SOLVD I & II, SMILE, TRACE und AIRE), davon nur für je sechs RRR und RHR kalkulierbar; Frauen: $N=2898$, Männer $N=11674$; Follow-up 6...42 Monate;

pooled RR Frauen=0,92 [95% CI 0,81-1,04], pooled RR Männer=0,82 [95% CI 0,74-0,90]; pooled HR Frauen=0,84 [95% CI 0,72-0,98], pooled HR Männer=0,76 [95% CI 0,66-0,87]; Unterschiede der RR und HR erklärt durch jeweils siebente Studie, die für beide Kalkulationsarten unterschiedliche Richtungen ergab; insgesamt wurde der Unterschied zwischen Männern und Frauen bei RRR statistisch signifikant;

Bei Differenzierung der Studienpopulationen in *asymptomatische und symptomatische Herzinsuffizienz*:

asymptomatische HI: pooled RR Frauen =0,96 [95% CI 0,75-1,22], pooled RR Männer=0,82 [95% CI 0,74-0,90];

symptomatische HI: pooled RR Frauen =0,90 [95% CI 0,78-1,05], pooled RR Männer=0,80 [95% CI 0,68-0,93];

Interpretation der Autoren: Männer profitieren unter ACE-Hemmertherapie bei symptomatischer und asymptomatischer HI mit reduzierter Mortalität. Frauen zeigen bei symptomatischer HI unter ACE-Hemmern einen Mortalitätsbenefit, der geringer ausfällt als bei Männern, ein Mortalitätsbenefit bei asymptomatischer HI konnte nicht gezeigt werden. Die Datenlage bei Frauen ist jedoch unzureichend und muss in weiteren Studien geprüft werden.

Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Diabetikern und Nichtdiabetikern:

Einschluss von $n=6$ RCTs (CONSENSUS, SAVE, SOLVD I & II, SMILE und TRACE);

Diabetiker N=2398, Nichtdiabetiker N=10188;

Metaanalysen zeigen vergleichbare Mortalitätsreduktion bei Diabetikern und Nichtdiabetikern unter ACE-Hemmertherapie;

Geschlechtsspezifische Wirksamkeit der β -Rezeptorenblocker:

Für Kalkulation der RRs n=4 RCTs (CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF und US-Carvedilol²), Frauen N=2134, Männer N=7885;

Mortalitätsreduktion unter β -Rezeptorenblockern bei Männern und Frauen ähnlich;

Wirksamkeit von β -Rezeptorenblockern bei Diabetikern und Nichtdiabetikern:

Einschluss von n=3 RCTs (CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF); Diabetiker N=1883, Nichtdiabetiker N=7042; da bei CIBIS II keine HRs berechenbar, konnte nur Metaanalyse für RRs erfolgen;

pooled RR Diabetiker=0,77 [95% CI 0,61-0,96], pooled RR Nichtdiabetiker=0,65 [95% CI 0,57-0,74], Unterschied zwischen beiden nicht statistisch signifikant;

Interpretation der Autoren: Diabetiker und Nichtdiabetiker profitieren bei HI unter β -Rezeptorenblockern mit reduzierter Mortalität. Der Ausmaß des Effekts bei beiden ist schwierig zu interpretieren: einerseits erscheint die relative Reduktion bei Diabetikern geringer, andererseits ist durch ihr deutlich höheres Risiko gegenüber Nichtdiabetikern mit einer größeren Reduktion des absoluten Mortalitätsrisikos zu rechnen.

(Effektivitätsunterschiede der genannten Substanzen bei Farbigen/Weißen wegen minderer Relevanz für Deutschland hier nicht berichtet.)

f) Diskussion

Limitationen von Metaanalysen allgemein sind inhärente Bias der eingeschlossenen Studien, für die nicht adjustiert werden kann; darum hier nur doppelblinde, randomisierte RCTs mit Outcome Gesamtmortalität eingeschlossen, um diese Bias zu minimieren;

Beschränkung auf ‚Major RCTs‘ wurde erforderlich wegen eingeschränktem Zugang zu stratifizierten Daten; Metaanalyse erfasste bei ACE-Hemmern N=14932 eingeschlossene Patienten in n=7 RCTs, aus o. gen. Gründen nicht eingeschlossene Patienten aus n=19 RCTs N=3033; ähnlich bei β -Rezeptorenblockern: eingeschlossen N=12776 in n=5 RCTs³, nicht eingeschlossen n=19 RCTs mit N=2938 Patienten

g) Schlussfolgerungen der Autoren

Ausreichende Evidenzlage für Mortalitätsreduktion unter β -Rezeptorenblockern bei Männern und Frauen sowie bei Diabetikern und Nichtdiabetikern; keine Evidenz für einen Mortalitätsbenefit bei Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz unter ACE-Hemmertherapie, weitere Studien erforderlich; Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz, Männer mit asymptomatischer oder symptomatischer Herzinsuffizienz und Diabetiker mit Herzinsuffizienz profitieren von ACE-Hemmern mit reduzierter Sterblichkeit;

h) Abschließende Beurteilung

Umfassende Technologiebewertung für spezifische Fragestellung nach Subgruppen-Wirksamkeit; alle Schritte wurden klar expliziert und begründet; adäquate Auswahl der Analysemethoden; übersichtliche Ergebnispräsentation Schlussfolgerungen folgten festgestellter Evidenz; in einigen Punkten vom üblichen HTA-Standard dieser Organisation abweichende Vorgehensweise wird transparent dargestellt;

Aus Sicht der Autorin des Evidenzreports zur vorliegenden Leitlinie kann ein potentieller Selection-Bias beim Studieneinschluss durch die Einflussnahme des Expertenpanels nicht ausgeschlossen werden – die generellen Aussagen zur Gesamtmortalität unter ACE-

² Kalkulation der HR war nicht möglich bei CIBIS II

³ Eigentlich n=4 RCTs; 5.RCT war BEST (Bucindolol-Studie mit deutlich abweichenden Ergebnissen; Studie wurde bereits in zahlreichen anderen Publikationen ausgeschlossen (vgl. z.B. Bouzamondo et al. 2001)) und es wird vermutet, dass β -RB keinen Klasseneffekt haben;

Hemmern und β -Rezeptorenblockern decken sich jedoch mit den Ergebnissen aus anderen Metaanalysen (vgl. Evidenztabelle).

Nachtrag: Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse und der Entscheidungsanalyse

a) Konkrete Fragestellung

- Kosteneffektivität für ACE-Hemmertherapie bei asymptomatischer Herzinsuffizienz

Und, basierend auf deren Ergebnissen weitere Fragestellung nach

- Kosteneffektivität für Screening nach asymptomatischer Herzinsuffizienz

b) Methode (Modellierung)

Schlüsselannahmen für Modellierung 1 (Therapie asymptomatischer Patienten mit ACE-Hemmern): Kohorte aus 55-jährigen asymptomatischen Patienten mit $LVEF \leq 35\%$ und ohne HI-Anamnese; in jeder Periode (1 Monat) kann der Patient asymptomatisch bleiben, symptomatisch werden oder sterben; für diejenigen Patienten mit Entwicklung einer symptomatischen HI wird Hospitalisierungsrate von $33\%^4$ für 1. Episode angenommen; zweiarmiges Modell: Strategie 1 \rightarrow Behandlung asymptomatischer Pat. mit ACE-Hemmern; Strategie 2: Patienten werden erst mit ACE-Hemmern behandelt, wenn sie symptomatisch werden; das Modell verfolgt jeden Patienten bis zu seinem Tod; Kalkulation von Morbidität und Mortalität aus beobachteten Daten aus 4-Jahres-Follow-up bei SOLVD-Prevention: jährliche Progressionsrate zu symptomatischer HI $6,5\%$ bei behandelten Pat. vs. $9,8\%$ bei unbehandelten asymptomatischen Pat.; jährliches Mortalitätsrisiko unbehandelte asymptomatische Pat. (im Vergleich zur bevölkerungsbezogenen Mortalität) $3,3$ vs. $2,9$ für behandelte; jährliches Mortalitätsrisiko für behandelte symptomatische Pat. $6,5$; Heranziehen von time-tradeoff-Studien an HI-Pat. zur Determinierung der qualitätsadjustierten Lebensjahre;

Schlüsselannahmen für Modellierung 2 (Screening asymptomatischer Patienten): 6 Strategien modelliert {(1) Echokardiographie für alle, Behandlung bei $LVEF \leq 35\%$; (2) EKG zuerst, wenn pathologisch Echokardiographie, Behandlung bei $LVEF \leq 35\%$; (3) BNP zuerst, wenn pathologisch, Echokardiographie, Behandlung bei $LVEF \leq 35\%$; (4) nur EKG, Behandlung, wenn pathologisch; (5) nur BNP, Behandlung, wenn pathologisch; (6) kein Screening}; jeder Screeningtest mit vier potentiellen Outcomes (echt positiv, falsch positiv, echt negativ, falsch negativ); Behandlung von echt positiven und falsch positiven; echt positive haben höheres qualitätsadjustiertes Überleben als falsch negative (werden erst behandelt, wenn symptomatisch), echt negative haben normales altersspezifisches Überleben, falsch positive haben leicht vermindertes qualitätsadjustiertes Überleben durch Nebenwirkungen der Medikamente; Strategie 1: verminderte LVEF ohne Symptome, mit ACE-Hemmern behandelt; Strategie 2: verminderte LVEF ohne Symptome, keine Therapie bis Symptome auftreten; Strategie 3: Patienten mit Herzinsuffizienz ohne verminderte LVEF; in jeder Periode (1 Monat) kann der Patient asymptomatisch bleiben, symptomatisch werden oder sterben; für diejenigen Patienten mit Entwicklung einer symptomatischen HI wird Hospitalisierungsrate von $33\%^5$ für 1. Episode angenommen;

Kosten bei beiden Analysen: direkte Kosten im Gesundheitssystem inkl. zusätzlicher Kosten durch verlängertes Überleben (auch nicht-HI-bezogene Kosten), Adjustierung für Kosten im Jahr 2001 und jährliche Diskontierung von 3% ;

Sensitivitätsanalysen für verschiedene Parameter zur Testung auf Robustheit der Ergebnisse beider Modellierungen;

d) Ergebnisse

Behandlung mit ACE-Hemmern unter allen getesteten Umständen kosteneffektiv mit Kosten von $5.000\text{\$}$ bis $10.000\text{\$}$ pro QALY (ähnliche Kosten pro gewonnenem Lebensjahr);

⁴ Zahl aus SOLVD-Prevention (Yusuf et al. 1992)

⁵ Zahl aus SOLVD-Prevention (Yusuf et al. 1992)

Effektivste Screeningstrategie (BNP gefolgt von Echokardiographie) mit 19.000\$ pro gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv, Number Needed to Screen=77/pro gewonnenes LJ; Ergebnisse robust gegenüber Kosten, größte Sensitivität der Ergebnisse gegenüber Prävalenz asymptomatischer HI: fällt Prävalenz < 1%, sind Kosten pro gewonnenem LJ höher als gegenwärtig in USA akzeptiert

e) Diskussion

Modellierung limitiert durch Basierung auf SOLVD-Ergebnissen; Kosten zusätzlicher Diagnostik (z.B. invasive Diagnostik zur Abklärung einer aufgefundenen verminderten LVEF wie Coronarangiographie etc.) nicht berücksichtigt, Therapieeffekte von β -Rezeptorenblockern nicht berücksichtigt (Kosteneffektivität des Screenings steigt bei Benefit durch β -RB) u.a. Limitationen

f) Kommentar

Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse nicht auf Deutschland übertragbar (systembezogen andere Kosten, andere Versorgungsstrukturen etc.); Modellannahmen teilweise wenig konservativ (Einzelstudie SOLVD-Prevention zugrunde gelegt, Annahmen zur BNP-Bestimmung inkl. damit verbundener Testgenauigkeiten unzureichend begründet etc.)

Berichtsqualität deutlich verkürzt, methodische Qualität deshalb nur unzureichend zu beurteilen: unzureichende Dokumentation von Recherchen nach Primärdaten für Modellannahmen, unzureichende Dokumentation des gesamten Entscheidungsmodells (nur grundsätzliche Strukturen), Modell an verschiedenen Punkten unzulässig vereinfacht (Einfluss von Testgenauigkeit von BNP-Bestimmung und Echokardiographie nicht ausreichend berücksichtigt bzw. unzureichend dokumentiert);

Kosteneffektivitätsanalysen für deutsche Verhältnisse ohnehin schwierig (keine Untersuchungen zur gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft aus Deutschland vorliegend), in deutschen HTA-Reports wird auf US-amerikanische Zahlen zurückgegriffen, die Kosteneffektivitätsschwelle wird dort mit 50.000\$/gewonnenes LJ angegeben (vgl. Siebert et al. 2003);

HTA-Bericht: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). B-type natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure. TechNote 46, July 2004 (Updated January 2005).

<http://www.ahfmr.ab.ca/download.php/0e568e487221e3890eadd1e22c0d6881>

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Kurz-HTA auf Anfrage des Council of Laboratory Leaders über den Einsatz B-natriuretischer Peptide in der Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz.

b) Konkrete Fragestellung

Gewinnung wissenschaftlicher Evidenz zur diagnostischen Wertigkeit von B-natriuretischen Peptiden in der Unterscheidung zwischen akuter Dyspnoe, verursacht durch eine chronische Herzinsuffizienz und anderen Dyspnoe-Ursachen.

c) Zielpopulation

Keine näheren Angaben.

d) Methode

(Als Kurz-HTA wurde besonders auf eine schnelle Bearbeitung Wert gelegt, auf daraus resultierende Einschränkungen der Reviewtätigkeit und eine fehlende formale externe Begutachtung wurde hingewiesen.)

Recherche: Suche nach englischsprachigen Publikationen des Veröffentlichungszeitraumes 1998 bis Januar 2005 in elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane

Library, Web of Science, NHS Center for Reviews and Dissemination (CRD) Databases (NHSEED, HTA, DARE) und Homepages von Institutionen, Suchstrategie berichtet.

Ein- und Ausschlusskriterien: Nennung definierter Einschlusskriterien zu Studiendesign (SRs, RCTs, nicht-randomisierte kontrollierte Studien), Zielpopulation (Erwachsene, n>50, in der Notaufnahme oder beim Hausarzt wegen Dyspnoe), Test (BNP oder NT-proBNP) und Outcomeparametern (BNP- oder NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit/ohne Herzinsuffizienz, Korrelationen von BNP- oder NT-proBNP-Spiegeln mit Erkrankungsschwere, Parameter diagnostischer Wertigkeit, wie Sensitivität, Spezifität etc.). Publikationen wurden ausgeschlossen, wenn sie die Tests als Therapiemonitoring einsetzten, wenn die Tests zum Screening in der Allgemeinbevölkerung verwendet wurden, wenn sie zur Risikostratifizierung oder zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz oder post AMI bestimmt wurden, wenn sie zur Diagnostik einer linksventrikulären Hypertrophie bei arterieller Hypertonie oder als Biomarker eines ventrikulären Remodelling angewendet wurden, wenn es sich um Kosten-Effektivitätsstudien handelte. Ausgeschlossene Publikationen wurden unter Nennung der Gründe, die zum Ausschluss führten, aufgeführt.

Datenextraktion: erfolgte in Evidenztabelle.

Datensynthese: narrativ.

e) Ergebnisse

Identifikation von 3 SRs, 1 RCT, 1 internationale Multicenter-Studie mit 4 Subgruppenanalysen, 8 Single Centre-Studien sowie unsystematischen Übersichten; Ausschluss von unsystematischen Übersichten und 2 SRs (1 SR enthielt nur 2 Studien mit Dyspnoe-Patienten, 1 SR ohne zusätzliche Information aus Primärstudien); Autoren des Kurz-HTA behandelten eine Studie (Dao et al. 2001) als Teilpopulation einer weiteren Studie (Morrison et al. 2002) → Ausschluss von Dao et al. 2001. Keine Primärstudien enthalten, die nicht auch bei Craig et al. 2005 enthalten waren, dort aber Dao et al. 2001 und Morrison et al. 2002 in Metaanalysen eingeschlossen!

Likelihood Ratios geben an, um wie viel ein Test eine gegebene Vortestwahrscheinlichkeit anhebt oder absenkt;

+LR>10/-LR<0,1 → substantielle Veränderungen; +LR=5...10/-LR=0,1...0,2 → mäßige Veränderungen;
+LR=2...5/-LR=0,2...0,5 → kleine Veränderungen; +LR=1...2/-LR=0,5...1,0 → unbedeutende Veränderungen

Zusammenfassung der berechneten Likelihood-Ratios für den BioSite™ Assay

Study	Participant	Optimal BNP cut-off values (pg/ml)	Sensitivity	Specificity	Positive LR	Negative LR
Maisel et al. 2002	Age: mean 64 yrs Gender: male 56%	100	90%	76%	3.75	0.13
		50	97%	62%	2.50	0.05
Knusden et al. 2004	Age: median 78 yrs (female), 74 yrs (male) Gender: male 45%	100 (men)	90%	55.2%	2.00	0.18
		100 (women)	94.3%	54.9%	2.09	0.10
Morrison et al. 2002	Age: not available Gender: male 95%	94	86%	98%	43	0.14
Lainchbury et al. 2003	Age: mean 70 yrs Gender: male 49%	208	94%	70%	3.13	0.09
Logeart et al. 2002	Age: mean 67 yrs Gender: male 67%	300	88%	87%	6.77	0.14
		80	97%	27%	1.33	0.11
Villacorta et al 2002	Age: mean 72 yrs Gender: male 47%	200	100	97	33	0

Quelle: AHFMR 2004/2005.

f) Diskussion

Hier nur Haupt-Kritikpunkte der Autoren:

Patientencharakteristika: BNP-Spiegel höher bei Frauen als bei Männern, BNP-Spiegel steigen mit zunehmendem Alter, Beeinflussung der Spiegel durch Komorbiditäten;

Referenzstandard: bei einigen Studien „klinischer Referenzstandard“ mit echokardiographischer Verifikation der „klinisch positiven“ → partieller Verification-Bias mit Überschätzung der Sensitivität und Unterschätzung der Spezifität;

Erhebliche Varianz der optimalen cut-offs und dazugehöriger Parameter diagnostischer Wertigkeit über alle Studien; extrem günstige LRs bei Villacorta: kleine Studie (n=70), 72% der Patienten in NYHA IV! Likelihood-Ratios bei Morrison et al. (2002) von Autoren als Gender-Problem diskutiert.

g) Schlussfolgerungen der Autoren

Trotz zahlreicher Studien noch immer schwache Evidenzlage; BNP oder NT-proBNP-Bestimmung ggf. hilfreich in der hausärztlichen Versorgung (zur Senkung der Überdiagnosen); Echokardiographie einer Bestimmung von BNP oder NT-proBNP überlegen; BNP oder NT-proBNP können gegenwärtige diagnostische Tests zur Herzinsuffizienz nicht ersetzen – ggf. aber zusätzliche Information liefern; vordringliches Ziel ist Bestimmung optimaler cut-offs.

h) Abschließende Bewertung

Schnellbewertung der diagnostischen Wertigkeit von BNP oder NT-proBNP in der Unterscheidung von kardialer / nicht kardial bedingter Dyspnoe mit Schwächen in Methodik und Berichtsqualität (Kurz-HTA); transparente Darlegung der Recherche, der ein- und ausgeschlossenen Publikationen, übersichtliche Ergebnispräsentation in Evidenztabelle, qualitative Informationssynthese erscheint angesichts der klinischen Heterogenität der Studien angemessen.

HTA-Bericht: Craig J, Bradbury I, Cummings E, Downie S, Foster L, Stout A. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with suspected heart failure. NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS). Health Technology Assessment Report No. 6, May 2005. ISDN 1-903961-49-1. http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/bnp_final_report.pdf

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

National Health Services Quality Improvement Scotland (NHS QIS) ist eine Organisation, die vom schottischen Parlament 2003 gegründet wurde, um die Qualität der medizinischen Versorgung innerhalb des schottischen Gesundheitswesens zu verbessern. Das NHS QIS entwickelt Standards und evaluiert die Leistungen der Gesundheitsversorgung. Dazu werden – wie im vorliegenden Dokument - u.a. Health Technology Assessments vorgenommen, die nach einer standardisierten Vorgehensweise entwickelt werden.

b) Konkrete Fragestellung

Es sollte untersucht werden, welche Stellung die Bestimmung der natriuretischen Peptide vom Typ BNP in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in Schottland einnimmt. Spezifisch sollte untersucht werden, ob ein normales BNP- oder NT-proBNP-Ergebnis bei Patienten mit Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz eine Herzinsuffizienz zuverlässig ausschließen kann,

um in der primärärztlichen Versorgung die Entscheidung, ob ein Patient zu einem Spezialisten oder zur Echokardiographie überwiesen werden sollte, zu unterstützen.

um in der Notfallaufnahme Entscheidungen über Therapie und Notwendigkeit einer stationären Aufnahme zu treffen.

Für beide Situationen wurde der kombinierte Einsatz des EKG angenommen. Es ging dabei ausschließlich um neu aufgetretene Herzinsuffizienz-Symptome, die noch nicht spezifisch mit Diuretika oder ACE-Hemmern therapiert wurden und nicht um die Überprüfung historischer Diagnosen einer Herzinsuffizienz.

c) Zielpopulation

Patienten mit Herzinsuffizienz in der Primärversorgung oder in Notfall-Settings, die eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD) aufweisen oder bei erhaltener systolischer Funktion eine diastolische Dysfunktion zeigen.

d) Methode

Recherche: Initialrecherchen nach Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Reviews) und nach in Untersuchung befindlichen Studien unter Angabe der besuchten Homepages von Organisationen; zwischen Februar und Juni 2004 drei systematische Literaturrecherchen nach Studien zu (1) BNP/NT-proBNP und Herzinsuffizienz, (2) EKG und Herzinsuffizienz, (3) Echokardiographie und Herzinsuffizienz in MEDLINE, EMBASE, MEDLINE in progress, CINAHL unter Explikation der verwendeten Suchstrategien; Eingrenzung von (2) und (3) auf systematische Übersichten wegen der Vielzahl identifizierter Publikationen.

Ein- und Ausschlusskriterien: Einschluss einer Publikation bei Zieldiagnose Herzinsuffizienz oder LVSD, Primärstudie; Ausschluss, wenn Parameter der diagnostischen Wertigkeit auf einem Vergleich zwischen erkrankten Individuen und gesunden Kontrollen basierten oder wenn Publikationen keine klaren Informationen zur Berechnung von Sensitivität / Spezifität enthielten oder wenn die präsentierten Rohdaten keine nachträgliche Kalkulation von Parametern der diagnostischen Wertigkeit zuließen.

Datenextraktion: Angaben zur Datenextraktion fehlten. Die präsentierten Daten bezogen sich in den angegebenen Tabellen auf wenige Studiencharakteristika. Ebenso fehlten detaillierte Angaben zur Vorgehensweise bei der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien.

Datensynthese: Metaanalysen nach Dersimonian & Laird (1986) (*random-effects-model*). Wegen variabler cut-offs in den eingeschlossenen Studien wurden zusätzlich *summary receiver operator curves (S-ROC)* nach Moses et al. (1993) konstruiert, die einen Vergleich zwischen diesen Studien ermöglichen, sofern diese über Falsch-Positiven-Raten (FPR) und Echt-Positiven-Raten (TPR) berichten. Separate Metaanalyse zu fünf Studien, die BioSite BNP™ verwendet haben, für die eine angemessene Homogenität bestand.

e) Ergebnisse und f) Diskussion

BNP: 23 Studien identifiziert (11 zu Herzinsuffizienz, 10 zu LVSD, 2 zu „linksventrikulärer Dysfunktion (systolisch und diastolisch)“), in/von Metaanalyse 20 ein- und 3 ausgeschlossen (unter Nennung der Ausschlussgründe); alle prospektiv; verschiedene Assays, verschiedene cut-offs zwischen den Studien; Studiengröße variabel ($n=(13)52...n=1.252$; Gesamt-N=7.002); Referenzstandard: Konsensus oder Echo (2 Studien andere Verifikation); Durchschnittsalter variabel (54-74 Jahre); Sensitivität relativ homogen über alle Studien; Spezifität variierte substantiell und war deutlich geringer bei 3 Studien: 1 Studie schloss relativ großen Anteil Patienten > 75 Jahre ein, 1 Studie enthielt Patienten mit Lungenembolien und schwerer COPD, 1 Studie ohne nähere Angaben, die Varianz erklärten; Kritik: in den BNP-Studien zur Herzinsuffizienz keine Patienten ausgeschlossen, bei denen keine diagnostische Unsicherheit bestand (für 1 Studie bestand bei einer retrospektiven Analyse nur für 28% der eingeschlossenen Patienten eine diagnostische Unsicherheit, 1 Studie schloss in hohem Maße Patienten NYHA IV ein und ließ die Diagnose „Herzinsuffizienz“ nur durch einen Kardiologen verifizieren); zur Detektion einer LVSD war die Spezifität geringer, als zur Detektion einer Herzinsuffizienz. Für BNP wurde von den Autoren ein NPV>90% sowohl für Patienten mit Herzinsuffizienz als auch für Patienten mit LVSD in der Hausarztpraxis ermittelt.

NT-proBNP: 13 Studien (8 zu Herzinsuffizienz, 5 zu LVSD) eingeschlossen; alle prospektiv; verschiedene Assays, verschiedene cut-offs zwischen den Studien; Studiengröße variabel ($n=(13)89...n=3.051$; Gesamt-N=7.889); Referenzstandard: Konsensus oder Echo (je 1 Studie Nuklearmedizin/Urteil eines einzelnen Kardiologen); Durchschnittsalter variabel (51-79 Jahre; 2 Studien ohne Angabe);

gepoolte Odds Ratios und NPVs wie bei BNP; Kritik an NT-proBNP-Studien wie bei BNP-Studien;

Studienqualität BNP- und NT-proBNP-Studien: nach Einschätzung der Autoren angemessene interne Validität der eingeschlossenen Studien – von allen Studien fehlten nur (sic!) bei 8 Studien Angaben über eine Verblindung der Untersucher gegenüber dem jeweils anderen Untersuchungsergebnis (Test/Referenzstandard); Externe Validität: Studienpopulationen: alle Studien betrafen vorselektierte Kollektive (entweder Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme oder Patienten, die vom Hausarzt mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zu einer kardiologischen Untersuchung überwiesen wurden) → höhere Prävalenz als im hausärztlichen Versorgungsbereich; variable Definition der Zielkondition LVSD (EF zwischen <30% und <50%);

EKG: 12 Studien (3 zu Herzinsuffizienz, 9 zu LVSD), sowie Daten einer unpublizierten Studie eingeschlossen; 10 Studien prospektiv, 2 retrospektiv, 1 ohne Angabe; Studiengröße variabel (n=71...n=1.331; Gesamt-N=5.180); Referenzstandard: Konsensus oder Echo (1 Studie Urteil eines einzelnen Kardiologen); Durchschnittsalter variabel (63-79 Jahre; 4 Studien ohne Angabe); Sensitivität und Spezifität etwas geringer als bei BNP/NT-pro-BNP; NPV in niedrigprävalenten Populationen (Hausarztpraxis) vergleichbar mit BNP/NT-proBNP; geringere Spezifität des EKG nach Angaben der Autoren damit erklärbar, dass ein EKG zahlreiche pathologische Veränderungen aufweisen kann, die eine Überweisung zum Kardiologen rechtfertigen, ohne dass damit eine diagnostische Unzulänglichkeit verbunden sein muss.

Studienqualität: nach Einschätzung der Autoren angemessene interne Validität der eingeschlossenen Studien mit ähnlichen Einschränkungen, wie bei B-Typ natriuretischen Peptiden; zusätzlich: Befundung der EKGs in Studien durch Kardiologen oder durch interessierte Hausärzte mit Eingangsvoraussetzungen, die zur Studienteilnahme befähigten.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalysen für Sensitivität, Spezifität und Diagnostische Odds Ratio (OR)

Test and target diagnosis	Pooled sensitivity (95% CI)	Pooled specificity (95% CI)	Pooled diagnostic OR (95% CI)
BNP, heart failure	0.91 (0.90–0.93)	0.73 (0.71–0.75)	36 (17–74)
BNP, LVSD	0.88 (0.84–0.91)	0.62 (0.60–0.63)	11 (7–18)
NT-proBNP, heart failure	0.91 (0.88–0.93)	0.76 (0.75–0.77)	40 (18–88)
NT-proBNP, LVSD	0.84 (0.80–0.88)	0.65 (0.64–0.67)	15 (11–21)
ECG, heart failure (cardiologist read)	0.85 (0.79–0.90)	0.60 (0.56–0.65)	10 (5–21)
ECG, heart failure (machine read)	0.86 (0.68–0.98)	0.26 (0.20–0.31)	2
ECG, LVSD (cardiologist read)	0.90 (0.88–0.92)	0.58 (0.56–0.60)	12 (7–21)
ECG, LVSD (machine read)	0.83 (0.74–0.91)	0.21 (0.17–0.25)	1 (0.5–4)

Quelle: Craig et al. 2005

Negative Vorhersagewerte (NPV) für verschiedene Prävalenzen bei der Annahme einer fixen Testgenauigkeit

Test and target diagnosis	Pre-test prevalence			
	5%	15%	25%	50%

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Test and target diagnosis	Pre-test prevalence			
	5%	15%	25%	50%
BNP for heart failure	99%	98%	96%	89%
BNP for LVSD	99%	97%	94%	84%
NT-proBNP for heart failure	99%	98%	96%	89%
NT-proBNP for LVSD	99%	96%	92%	80%
ECG for heart failure (cardiologist read)	99%	96%	92%	80%
ECG for LVSD (cardiologist read)	99%	97%	95%	85%

Quelle: Craig et al. 2005

Sensitivität und Spezifität von BNP/NT-proBNP an verschiedenen cut-offs im Vergleich zu EKGs (kardiologische Befundung)

Test	Cut-off	Sensitivity	Specificity
NT-proBNP	125 pg/ml	0.98	0.35
BNP	100 pg/ml	0.79	0.72
	65 pg/ml	0.87	0.57
	30 pg/ml	0.95	0.35
ECG read by cardiologists		0.81	0.60

Quelle: Craig et al. 2005

EKG + BNP oder NT-proBNP: inkonsistente Ergebnisse (1 Studie an älterer Population ohne Nutzen einer zusätzlichen BNP-Bestimmung, 1 Studie mit signifikant mehr korrekten Diagnosen bei zusätzlicher BNP-Bestimmung, 1 Studie ohne Nutzen für ein zusätzliches EKG bei bekannten BNP-Spiegeln, 1 Studie mit nachweisbarem Nutzen durch eine Kombination aus EKG und BNP);

Vergleichende Studien im hausärztlichen Setting: 2 Studien (Wright et al. 2003 und Zaphiriou et al. unpublished – beide in Craig et al. 2005); Wright et al. (2003) ein RCT zur diagnostischen Wertigkeit eines alleinigen klinischen Befundes „Herzinsuffizienz“ vs. zusätzlicher NT-proBNP-Bestimmung; beide Gruppen hatten identische Sensitivität, Spezifität höher in Gruppe mit NT-proBNP-Bestimmung, Teilnehmer erhielten spezielles Interpretationstraining für NT-proBNP und alle Patienten wurden nach Erhalt des Labortests zunächst neu einbestellt, bevor Entscheidung zur Überweisung in Kardiologie getroffen wurde; Zaphiriou et al. beobachteten bei 98% Sensitivität eine Spezifität von 35% für NT-proBNP.

BNP/NT-proBNP bei diastolischer Herzinsuffizienz: nur eine kleine Studie (n=16 Patienten mit diastol. HI, n=23 Patienten mit Hypertonus), BNP-Spiegel höher in Gruppe mit diastol. HI;

Verschiedene Settings: klinisch sehr heterogene Studien, metaanalytische Ergebnisse nicht zuverlässig (wurden für ökonomische Betrachtungen verwendet)

Verschiedene cut-offs: cut-offs der Hersteller nicht zuverlässig, sehr niedrige cut-offs für Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz geeignet, sehr hohe machen Diagnose HI bei Fehlen anderer Gründe für BNP-Erhöhung wahrscheinlich (cave: auch sehr hohe BNP-Werte nach Lungenembolie beobachtet!), mittlere Werte sind von unbestimmtem Wert.

Andere Gründe für erhöhte BNP-Spiegel: BNP offenbar unspezifischer Marker für ventrikuläre Dysfunktion – geeignet zur Identifikation von Patienten, die weiterer Abklärung bedürfen; andere Konditionen: Lungenembolie, post AMI (auch ohne Herzinsuffizienz), akutes Koronarsyndrom, diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz, Sepsis, schwere akute Dyspnoe ohne zugrundeliegende Herzinsuffizienz.

g) Schlussfolgerungen der Autoren

Keine Evidenz für Unterschied in der diagnostischen Wertigkeit von BNP/NT-pro-BNP; BNP/NT-pro-BNP allein nicht diagnostisch wegweisend für Herzinsuffizienz; cut-offs von 30-50pg/ml (BioSite™) identifizieren Patienten, bei denen eine dekompensierte Herzinsuffizienz unwahrscheinlich ist, cut-offs >150 pg/ml sprechen für eine Reihe ernsthafter Konditionen (nicht beweisend für eine HI!), die weiterer Abklärung bedürfen; BNP/NT-pro-BNP haben vergleichbare Sensitivität, wie ein vom Kardiologen (oder erfahrenen Hausarzt) befundetes EKG, die Spezifität ist etwas geringer; die diagnostische Wertigkeit ist am größten bei schwerer Erkrankung und nimmt unter Herzinsuffizienztherapie ab.

Eingeschränkte Empfehlung bei schwacher Evidenz aus einzelner Studie zu optimalem Vorgehen in hausärztlicher Praxis, sofern alle Patienten ein EKG erhalten:

Alle Patienten mit pathologischem EKG zu kardiologischer Abklärung überweisen;

Alle Patienten mit normalem EKG und pathologischem BNP/NT-pro-BNP zu kardiologischer Abklärung überweisen.

h) Abschließende kritische Bewertung

Systematische Technologiebewertung für breit angelegte Fragestellungen; Vorgehensweise wurde stark verkürzt expliziert und nur teilweise begründet; methodische Qualität und potentielle ergebnisverzerrende Effekte der eingeschlossenen Studien wurden diskutiert; Ergebnisse wurden übersichtlich präsentiert; Auswahl einer quantitativen Informationssynthese trotz erheblicher klinischer Heterogenität der Studien, die beschrieben wurde, wurde nicht begründet; der Wechsel zwischen *fixed-effects-model* und *random-effects-model* wurde weder im Methodenteil angekündigt, noch begründet; die statistischen Heterogenitätstests wurden nicht diskutiert und es wurden keine Verfahren zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt; potentielle Überschätzung der Ergebnisse der BNP-Metaanalyse: doppelter Einschluss einer Studienpopulation von n=236 mit günstigen Ergebnissen für Sensitivität und Spezifität⁶; Problem eines potentiellen Publication Bias wurde angesprochen, jedoch nicht vertiefend diskutiert (Aussagen zur Unabhängigkeit der Studien fehlten gleichfalls); Schlussfolgerungen und Empfehlungen der Autoren folgten bewerteter Evidenz.

Zusammenfassend: sehr breit angelegte systematische Evaluation mit einigen Mängeln in methodischer und insbesondere in der Berichtsqualität.

⁶ Nach AHFMR 2004/2005 ist Population von Dao et al. 2001 Teilpopulation von Morrison et al. 2002.