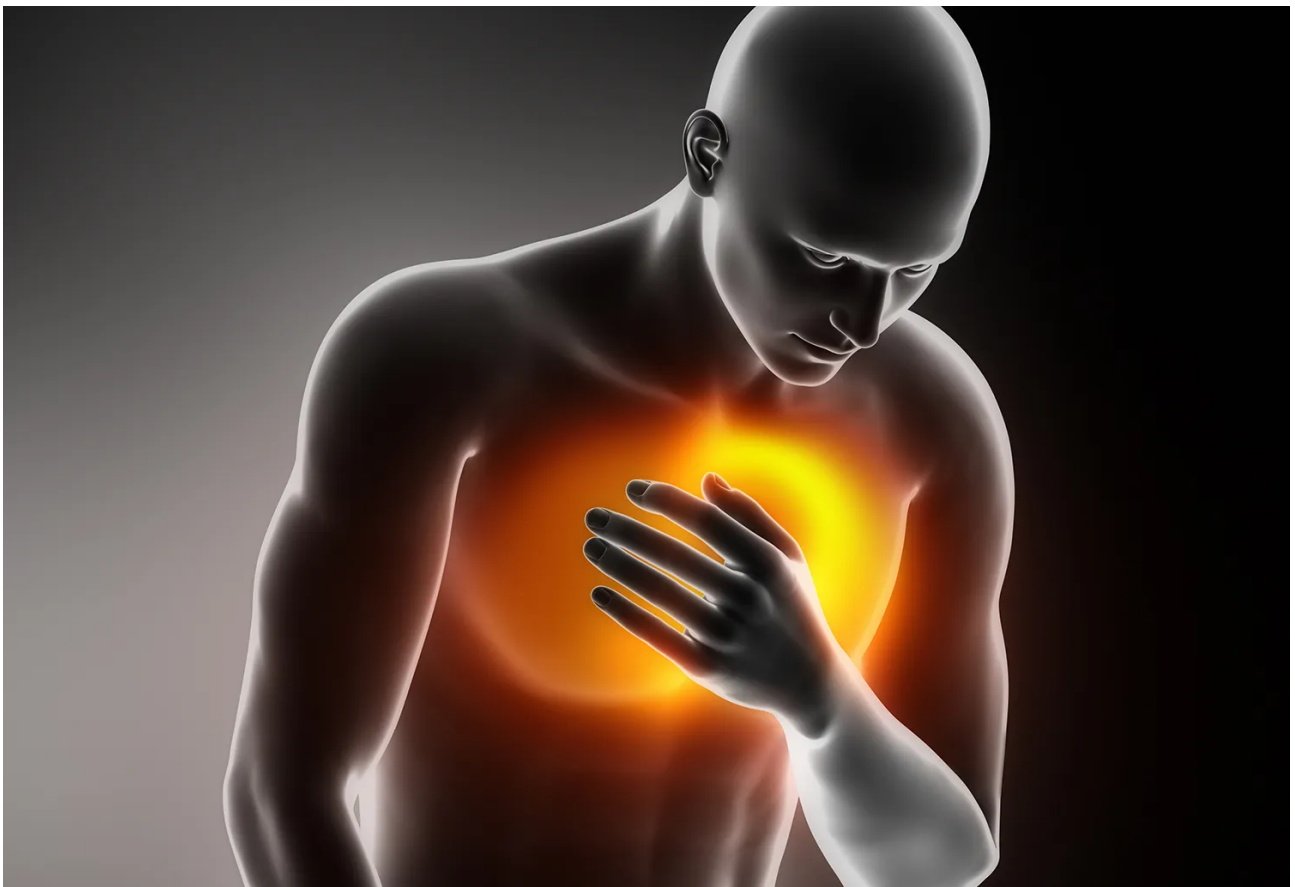


HEART-score som præhospitalt visitationsredskab til patienter med mistanke om AKS - en litteraturgennemgang



Ditte Sloth, Anders C. Christensen, Lars L. Bonne & Thomas B. Purup

Holdnummer: 57

Vejleder: Bo Christensen

INTRODUKTION

Patienter med bryst smerter, hvor der er mistanke om Akut Koronart Syndrom (AKS), fylder meget på de danske akutmodtagelser. Et dansk studie (1) anslår, at antallet af patienter med mistanke om AKS i Region Midtjylland er omkring 5.600 patienter. I Danmark har man besluttet, at alle patienter med bryst smerter skal undersøges på akutmodtagelser, hvor man ud over EKG også kan måle high sensitivity Troponin (hs-Tn).

Præhospitalt i Danmark måles Point-Of-Care Test (POCT) troponin på apparatet COBAS (Troponin T (TnT) med begrænsning på troponin >40 ng/L), der er med til at afgøre, om man skal ses på et invasivt hjertecenter eller blot en almindelig akutmodtagelse. Der foreligger udenlandske studier som har undersøgt værdien af algoritmer, der skal hjælpe til en mere præcis selektering af AKS-patienter. Blandt disse er HEART-score (Historik/anamnese, EKG, Alder, risikofaktorer og Troponin) den bedst validerede ift. risikostratificering ved patienter med Non-ST-Elevation Myokardie Infarkt (NSTEMI) (2).

Det danske sundhedsvæsen bliver mere og mere presset, både på økonomi- og sundhedsmedarbejderes ressourcer. Der er generel enighed om, at opgaver, der kan varetages uden for sygehusene, er billigere og mere effektivt end sygehusbehandling. Da HEART-score er udviklet med basis i standard laboratorieundersøgelse af TnI og ikke point-of-care test, vil vi i denne opgave undersøge:

- 1) om man kan anvende POCT Troponin i stedet for laboratorie hs-Tn i HEART-scoren. Dette vurderes ud fra en sammenligning af den negative prædiktive værdi (NPV) for *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) alene ud fra troponinmåling.

- 2) værdien af HEART-score ift. at udelukke MACE, og om denne sikkert kan benyttes til at afslutte lavrisiko brystsmertepatienter præhospitalt.

På baggrund af dette vil vi diskutere værdien af HEART-score til visitationen præhospitalt, samt hvilken viden der er behov for fremadrettet.

METODE

Opgaven baseres på en litteraturgennemgang af artikler omkring laboratorie vs. POCT troponinanalysers NPV for MACE, samt artikler med anvendelse af HEART-score til visitation i en præhospital setting. Af hensyn til ressourcer og overførbare til danske forhold (population og sundhedsvæsen), har vi indskrænket søgningen til nyere artikler og kun inddraget artikler fra vestlige lande.

Oversigt troponin artikler

Til søgningen for sammenligning af POCT ift. laboratorietest foretog vi to separate søgninger i pubmed.

- 1) *"Point of Care" AND Troponin AND Laboratory AND Chest Pain*
- 2) *major adverse cardiac event AND (general practice OR general practitioners OR family practice OR prehospital) AND TROPONINS*

Artikelsøgningen blev begrænset ved at fravælge artikler ældre end 10 år, samt ekskludere artikler på andet sprog end dansk og engelsk samt artikler, hvor befolkningsgruppen var fra ikke-vestlige lande. Dette gav 52 artikler (1 duplikat). Herefter foretog vi abstract screening og sorterede her yderligere 17 artikler fra. Fuld gennemlæsning af de resterende artikler resulterede i 6 relevante artikler til brug for analyse. For fuld gennemgang se flowdiagram (**figur 1**).



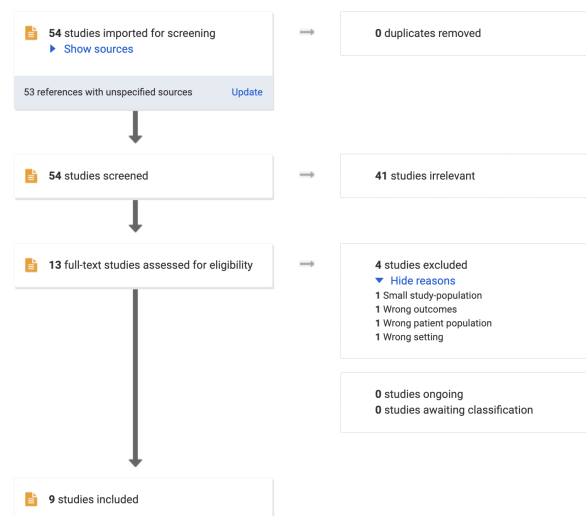
Figur 1: Flowdiagram over udvælgelse af artikler om troponin

Oversigt præhospital HEART score artikler

Til søgningen af artikler, som undersøger sikkerheden af HEART-score i præhospital setting, anvendte vi søgetermene:

1) "HEARTSCORE" AND/OR "Acute Coronary Syndrome" AND "Chest Pain" AND "prehospital" AND "Troponin" OR "point-of-care cardiac troponin" OR "Prehospital Troponin Assessment"

I alt fremkom 111 artikler, hvilket yderligere blev afgrænset ved at ekskludere artikler ældre end 5 år, for at sikre brug af nyeste POCT troponin test. Dette reducerede antallet til 54 artikler. Ved abstractscreening blev yderligere 41 artikler frasorteret ud fra andet sprog end dansk/engelsk, befolkningsgrupper uden for Europa, brug af anden risikostratificering end HEART-score samt andet endepunkt end vort slutmål. Ved fuld gennemlæsning af de resterende artikler, blev 9 artikler udvalgt til opgaven (se flowdiagram **figur 2**). Et dansk studie blev desuden inkluderet med et andet slutmål end opgavens fokus, mhp. brug af data omkring den danske population.



Figur 2: Flowdiagram over udvælgelse af artikler omkring HEART-score

RESULTATER OG ANALYSE

Anvendelse af HEART-score præhospitalt forudsætter, at man kan lave en POCT troponin præhospitalt med en ligeværdig sikkerhed for prøvens kvalitet sammenlignet med hs-Tn. Derfor gennemgås i dette afsnit først studier omhandlende sammenligning af troponin-målinger og herefter studier omhandlende anvendelse af HEART-score præhospitalt.

TROPONIN:

De fleste studier er baseret på brugen i akutmodtagelser. *Aldous et al* (3) undersøgte patienter i en akutmodtagelse i New Zealand i perioden 2007-2010. Her sammenlignedes POCT TnI med TnI målt i laboratorium ift. at diagnosticere akut myokardieinfarkt (AMI) og MACE efter 30 dage. Patientgruppen er patienter med AMI-suspekter symptomer (bryst-, nakke-, kæbe- og armsmerter uden oplagt anden forklaring), hvor der blev målt TnI efter 0 og 2 timer. Der er således tale om en population, der er yderst relevant ift. hvad vi ønsker at undersøge. Resultaterne viser en negativ prædiktiv værdi (NPV) efter 2 timer

på 98% for POCT og 98,4% for laboratorietesten.

Lignende resultater findes i *Venge et al* (4), hvor der blev foretaget en post-hoc analyse af et multicenterstudie (5) foretaget på 7 akutmodtagelser i Tyskland, Frankrig, Østrig og Holland (N=450) hvor de sammenlignede en POCT test¹ med TnI målt i laboratorium (hsTnI) ift at udelukke eller sandsynliggøre AMI. Igen målte de TnI ved ankomst og efter 2-4 timer samt tillige efter 6-24 timer. Efter 2-4 timer fandt man en NPV på 99% for POCT-testen. Igen var der ingen signifikant forskel ift. laboratorietesten, hvilket også var tilfældet i et næsten identisk studie af *Christ et al* (6)

I *Christ et al* (6) er det samme test, der blev undersøgt i de samme lande, men det er to separate studier. Man inkluderede 465 patienter, der blev indlagt på mistanke om AMI på akutmodtagelserne i Göttingen, Heidelberg og Nürnberg, Tyskland; Creteil og Paris, Frankrig; Innsbruck, Østrig og Eindhoven, Holland mellem 9. september 2015 og 11. januar 2016. Her foretog man test ved 0, 3 og 6 timer efter ankomst. Ved ankomst fandt man for POCT TnI en NPV på 0.94 (0.91–0.96) for MACE, som bedres til NPV 0.98 (0.96–0.99) ved 3 timers måling. Disse to europæiske studier peger således på høje NPV for MACE ved POCT efter 3 timer.

Studierne finder dog sted på akutmodtagelser, hvorfor man må antage, at patienterne er mere syge end de patienter der ses i almen praksis, da der allerede er sket en selektering. Dette må dog antages at være en styrke ift. anvendelsen af testen i almen praksis, da NPV i så fald vil blive endnu højere i en befolkning med generelt mindre sygdom.

Det bemærkes ydermere, at begge studier blev finansieret af Philips, som kunne have en interesse i at vise gode resultater for deres produkt. Vi finder ikke grund til at drage

studiets metoder eller resultater i tvivl, men kan give bias i fremstillingen af resultaterne. Man kan spekulere i, om der ligeledes kan være en populationsbias.

Understøttende til de tre ovennævnte studier, fandt *Mion et al.* (7) en stor konkordans mellem hsTnI og POCT TnI udregnet vha. ROC-kurver. I studiet blev der inkluderet 786 patienter fra akutafdelingen på universitetssygehuset i Padova (sep. 2014 - dec. 2014) med bryst smerter og suspekter symptomer på MACE. En bemærkning ift. dette studies anvendelighed kan være, at man ekskluderer patienter med tidligere kardielt indgreb (ikke nærmere specificeret i studiet), da denne type patienter ofte ses i almen praksis, hvor det skal afgøres om de skal undersøges for eventuelt nyt AMI.

POCT TnI er også undersøgt præhospitalt af *Stopyra et al.*(8), der undersøger, om man med en POCT TnI i ambulancen kan afklare om patienterne har AMI. Studiet er fra USA, North Carolina, hvor man i perioden 2016-2018 inkluderede 421 patienter som ringede 911 grundet bryst smerter. Man testede i ambulancen med apparatet I-STAT; Abbott Laboratories. Man fandt her modsat de andre studier en lidt lavere NPV på 87.5% (95% CI 83.9–90.6%).

Man må antage at de patienter, der ringer efter en ambulance med bryst smerter, har nyopståede bryst smerter. Således er målingen af TnI i dette studie sandsynligvis foretaget tidligere i sygdomsforløbet end ved de andre studier, hvor der ydermere også ses en stigning i NPV ved 2. måling sammenlignet med den initiale måling.

Studiet ekskluderer desuden patienter med "andre medicinske tilstande" og "psykiatriske tilstande". Dette kan potentielt skævvride resultaterne, da man med en vis rimelighed kan antage at disse patienter - fx en person med astmaanfald eller en person med

¹ Philips Mini Care TnI

angstanfald - ikke ville have forhøjet TnI og derfor ville bidrage til en bedre NPV.

Ydermere havde populationen i dette studie en markant større andel af personer af afrikansk oprindelse (42,6%) end de andre studier. Det er dog uvist, hvilken effekt dette har.

Det eneste studie fundet ved søgning, der beskæftiger sig med almen praksis, er *Andersson et al.*(9). I dette prospektive observationelle studie (2009-2011) fra den sydøstlige del af Sverige sammenlignede man hs-TnT med POCT TnT² i 3 klinikker med alment praktiserende læger. Studiepopulationen bestod af 115 patienter som kom til almen praksis med bryst smerter, åndenød og uforklarlig træthed i løbet af de sidste 7 dage.

For COBAS fandt man en NPV på 99% ift. AMI. En samlet analyse af både ustabil angina (UA) og AMI viste en NPV på 96%. Til sammenligning var NPV ved hs-TnT på 100% og 96% for hhv. AMI og UA/AMI. Det bemærkes især, at patienterne i dette studie havde haft bryst smerter i mindst 10 timer før henvendelse. Dette er sandsynligvis medvirkende årsag til de høje værdier og yderst sammenligneligt med situationen i almen praksis i Danmark. En anden faktor, som er relevant at nævne er aldersgrænsen for inklusion i dette studie. Denne er sat til 35 år, hvor det i de andre studier er 18 eller 21 år. Således må det antages, at der er flere ikke-syge (dette i befolkningsgruppen 18-35 år) med bryst smerter, som blev ekskluderet. Dette ville resultere i en lavere NPV, end hvis de var blevet inkluderet, hvilket kunne være tilfældet i vores kliniske hverdag, hvor vi også ser unge mennesker med bryst smerter.

Det faktum at studiet fandt sted i det sydøstlige Sverige og at det fandt sted i almen praksis gør dette studie relevant ift. vores undersøgelse af anvendeligheden af

screeningsværktøjer i almen praksis samt i ambulanterne præhospitalt.

Overordnet er alle patientgrupperne sammenlignelige mht. alder og kønsfordeling. Andelen af rygere i artiklerne spænder mellem 14 og 26%. Rygning giver højere risiko for MACE og kan give confounding.

HEART-score præhospitalt:

Brugen af HEART-score præhospitalt er undersøgt i flere lande. I Holland har man i studiet "Famous Triage Trial" undersøgt HEART-scores værdi i en præ-hospital setting ift. sikkerheden i at udelukke MACE (inkl. død) i lav-risiko patienter med bryst smerter. Studiet består af delundersøgelse kaldet fase I til fase III.

I fase I(10) undersøgte man gennemførligheden af rule-out af MACE ved brug af HEART-score i en præhospital setting. 1127 patienter fik taget venøs blodprøve præhospitalt. Troponin-værdien af denne prøve blev analyseret i akutafdelingens laboratorium på POCT apparat, hvor det var blindet for både præhospital personale samt læger i akutafdelingen. Man sammenlignede her POCT-troponin værdien med laboratorieprøven. Man fandt at 36% havde HEART-score < 3 og af disse havde ingen MACE. Man konkluderede, at den modificerede præhospital HEART-score (med POCT Troponin) således har en høj NPV og med stor sandsynlighed kan benyttes til at udelukke MACE i en præhospital setting.

I fase II blev foretaget et prospektivt observationelt kohortestudie, hvor man undersøgte brugen af HEART-score i den præhospital setting udført af præhospitalt personale og med en POCT COBAS troponinmåling. POCT-troponinprøverne var i disse undersøgelser ikke blindet for det præhospitalt personale. Alle patienter blev indlagt uanset præhospital score i henhold til gældende retningslinjer. I *Van Dongen et al 2020* (11) blev undersøgt, om HEART-score i

² Cobas h232

en præhospital setting kan benyttes til udelukkelse af MACE. Der blev inkluderet 700 patienter, hvoraf 172 patienter (24,6 %) blev stratificeret som lav-risiko og 528 patienter (75,4 %) som mellem til høj-risiko. Gennemsnitsalderen var 53,9 år i lavrisikogruppen og 66,7 år i mellem- til høj-risikogruppen ($p < 0,001$). MACE forekom hos 5 (2,9 %) patienter i lavrisikogruppen og hos 111 (21,0 %) patienter i mellem- og høj-risikogruppen ($p < 0,001$). Der var ingen dødsfald i lavrisikogruppen, og forekomsten af akut myokardieinfarkt i denne gruppe var 1,2 %. I højrisikogruppen døde seks patienter (1,1%), og 76 patienter havde myokardieinfarkt (14,4%).

I *Van Dongen 2018* (12) undersøgte man, om troponinen har en afgørende betydning i risikostratificeringen med HEART-score. Altså sammenlignes præhospital HEAR-score (uden troponin) med præhospital HEART-score. Der blev beregnet på samme 700 patienter som ovenstående artikel. Ved brug af HEAR-score forekom MACE hos 13 patienter (7%) i lavrisikogruppen svarende til en NPV for MACE på 93%, medens der ved brug af HEART-score forekom MACE hos 5 patienter i lavrisikogruppen (3 %, $p < 0,001$) svarende til en NPV for MACE på 97%. Brugen af HEART-score opnåede en højere negativ prædiktiv værdi for MACE sammenlignet med HEAR-score ($p < 0,001$). Som følge af tilføjelse af troponinmåling, blev yderligere 11 patienter udelukket fra lav-risikogruppen og af disse fik 8 patienter altså MACE. Konklusionen er, at hos patienter med mistanke om NSTEMI, har den præhospital troponinkomponent i HEART-scoren en vigtig prædiktiv værdi.

Sammenligning af præhospital HEART-score (brug af POCT-troponin COBAS) med HEART-score på hospitalet (med HEART-scoring ved læge og High-sensitivity-laboratorie-troponin) blev

undersøgt i *Van Dongen et al 2021* (13). Af de 700 patienter, blev en enkelt patient ekskluderet på baggrund af manglende registrering af data på hospitalet. Man fandt 74% overensstemmelse mellem præhospital HEART-score og HEART-score på hospitalet. 50 patienter (7%) blev scoret falsk negativt som lav-risiko gruppe sammenlignet med hospitals HEART-score. Dette skyldes primært fejl i anamnese/historik (100%), risikofaktorer (66%) og på baggrund af Troponin-målingen (18%). Blandt patienter der var falsk negative i lav-risikogruppen, var der generelt kortere tid fra symptomdebut til troponin-måling (339 min. mod 503 min.), hvilket kan have betydning for om troponinniveauet har haft tid til at stige. Forekomsten af MACE var dog sammenlignelig blandt præhospital HEART-score og hospitalets HEART-score lavrisikopatienter (2,9 % vs. 2,7 %, $p = 0,9$. (=NPV 97,1% vs 97,3%)).

I fase III af Famous Triage Trial (*Tolsma et al 2022*)(14) blev der benyttet præhospital HEART-score til visitering af patienter til akutafdeling eller afslutning i hjemmet. Hypotesen var at denne tilgang ikke var dårligere end indlæggelse af hele patientgruppen og traditionel HEART-score hospitalt. Dette blev vurderet ud fra MACE indenfor 45 dage. Som led i denne undersøgelse blev erfaringerne fra Fase II inddraget, og man forsøgte at forbedre den præhospital HEART-score, så man ikke overså de 2.9% med MACE i *Van Dongen et al 2021*(13). I studiet blev præhospital HEART-score modificeret, så alle med positiv troponinmåling blev indlagt uanset samlet HEART-score og alle patienter får gentaget troponinmåling indenfor 3-12 timer efter første måling. I alt sammenlignes 536 nye patienter med de 700 patienter fra Fase II (*Van Dongen et al 2020*)(11). I alt 1236 patienter blev inkluderet, hvor kontrolgruppen altså ikke blev fundet ved en randomisering, men var af historisk karakter. I

Fase III fandt man, at risikoen for MACE indenfor 45 dage ved brug af ovenstående præhospital HEART-score havde en Hazard Ratio på 0,88 (95 % CI 0,63-1,25), når der blev korigeret for forskelle i de to grupper. Konklusionen er at præhospital HEART-score og visitation således ikke er inferior til HEART-score og direkte indlæggelse for gruppen af lav-risiko patienter. Det er altså statistisk ikke farligere at undlade indlæggelse af lav-risiko patienter med normal cobas efter gentagne målinger med HEART-score <3.

Famous Triage Trial er udført i Holland og vurderes i høj grad sammenligneligt med Danmark ift. opbygning af sundhedsvæsenet, population og uddannelsesniveau af paramedicinere. En ulempe ved FASE III's resultater var, at der ikke blev randomiseret mellem en kontrol- og interventionsgruppe, men derimod blev der brugt historiske data som kontrolgruppe. Disse grupper var således ikke ens. Man har forsøgt at kontrollere for forskelle, men selve inklusionen i studierne har været forskellig, hvilket er et problem for pålideligheden af studiets resultater. Således er patienter, som normalt alligevel ville være afsluttet i hjemmet uden HEART score, blevet inkluderet i *Tolsma et al 2022* (fase III), men var ikke en del af populationen i *Van Dongen* (fase II). Det betød, at der kan være generelt lavere risiko for MACE i lav-risikogruppen i fase III forsøget sammenlignet med fase II. Der er desuden tale om en relativt lille kohorte, hvorfor konfidensintervallerne er store. Selvom man således viser at præhospital HEART-score ikke er signifikant dårligere end HEART-score på hospitalet, giver det en stor usikkerhed, hvor det kan være hhv. 25% værre eller 37% bedre (95% CI 0.63 til 1.25). En anden begrænsning er, at der benyttes lav-sensitiv POCT-troponin, hvorfor man må forvente endnu bedre NPV ved brug af en hs-POCT-troponin. Det giver

en begrænsning i, hvor tidligt man kan måle troponin efter debut af brystmerter.

I artiklen af *Camaro et al. 2023*(15), blev der udført et randomiseret studie med præhospital HEART-score i Holland. Her undersøgte man sikkerheden og den økonomiske forskel ved at lade en lavrisikopatientgruppe videreudrede og behandle uden indlæggelse sammenlignet med inhospital behandling. Dette blev vurderet ud fra beregning af NPV for MACE i den vurderede lavrisikogruppe, ved brug af præhospital HEART-score med POCT-troponin. Alle med HEART score < 3 blev randomiseret til enten POCT-TnT i hjemmet eller direkte indlæggelse på akutafdeling. Målet var 30-dages økonomi og 30-dages risiko for MACE. 863 patienter blev randomiseret. Man fandt en signifikant lavere pris (€611 i gennemsnitlig difference) pr. kontakt. I gruppen med HEART < 3 havde kun 0,5% MACE med med risikodifference på -0,5% til fordel for præhospital strategi.

Studiet blev udført i en sammenlignelig befolkningsgruppe samt et sundhedsvæsen (Holland). Ydermere er studiet randomiseret i test- og kontrolgruppe i modsætning til fase III af Famous Triage Trial. Det vurderes i artiklen, at resultatet kan generaliseres til lignende sundhedssystemer. Desuden styrkes sammenligneligheden af, at man i studiet benyttede COBAS POCT-troponin, som er tilsvarende det aktuelt benyttede POCT-system præhospitalt i ambulancerne i Region Midtjylland. Dette er også gældende for Famous Triage Trial. Man fandt generelt, at det er sikkert at benytte præhospital HEART-score.

En svaghed ved studiet er, at man ekskluderede patienter med symptomdebut <2 timer. Således giver studiet os ikke data om HEART-scores brugbarhed hos denne gruppe. Vi har fra andre studier herunder Famous Triage Trial set, at denne gruppe er svær at vurdere ud fra et COBAS POCT

system. Derfor vurderes det relevant, at man har indlagt denne gruppe patienter direkte i *Camaro et al 2023*(15), da sensitiviteten af troponinmålinger er vist væsentligt lavere i de første timer efter symptomdebut.

Udsprunget af, at man finder op mod 3% med MACE i lavrisikogruppen i Famous Triage Trial Fase II *Van Dongen et al. 2021* (13) og i en erkendelse af at sensitiviteten af troponinmålinger er vist væsentligt lavere i de første timer efter symptomdebut, forsøger man i artiklen *Sagel et al. 2021*(16) at erstatte lav sensitivitets POCT-troponin (COBAS) med en høj sensitivitets POCT-troponin-måling. I første undersøgelseskohorte inkluderede man 1208 patienter. Ud fra fundene modificeres HEART-scoren mhp. en bedre NPV for MACE. Dels sænkede man grænsen for, hvornår troponinværdien udløste 2 point i HEART-score. Dels modificeres den præhospital HEART-score, således at mandligt køn gav 1 point og aldersgrupperingerne rykkes, så man får point ved alder >40 år (mod vanligvis alder > 45år). Ved brug af hospitals HEART-scores findes en NPV for MACE på 98,4% (95% CI 96.4% to 99.3%) mod en NPV på 99,3 % (95 % CI 98,07 til 99,78) ved brug af den modificerede præhospital HEART-score. Præhospital HEART-score overgår således hospitalets HEART score såvel som troponinmåling alene ift. udelukkelse af MACE.

For at validere den modificerede preHEART-score, testedes en valideringskohorte hvor man inkluderede 435 patienter, hvor man fandt et lignende resultat med NPV 99,4 % (95 % CI 96,0 til 99,9).

En betydelig svaghed ved studiet er den korte follow-up på kun 3 dage, sammenlignet med 30-45 dages follow-up i de øvrige studier. Hospitals HEART-score er også valideret ud fra undersøgelser med 45-dages follow up. Studiet indikerer dog, at man med fordel kan

konfigurere HEART-scoren herunder ved benyttelse af hs-POCT-troponin måling og lavere tolereret grænseværdi. Det giver studiet god styrke, at resultaterne valideres i en ny kohorte.

DISKUSSION

Ovenstående studier peger alle i samme retning, hvor man med præhospital HEART-score kan identificere patienter med lav risiko i forhold til MACE ved bryst smerter. Dog gælder det, at alle studier har relativt små kohorter og derfor har brede konfidensintervaller. I Danmark har vi en meget lav tærskel for, hvor sikker metoden skal være for ikke at overse patienter med en potentiel meget alvorlig og livstruende tilstand. Det kan dog bemærkes, at omend der forekom MACE i lav-risiko grupperne, fandt man ingen dødsfald blandt disse, hvilket kan tyde på mindre alvorlige MACE i denne gruppe.

En svaghed ved denne opgave er, at der kun er udført studier på brugen af præhospital HEART-score i Holland, omend landet vurderes sammenligneligt med Danmark på de fleste områder. Det kan ikke udelukkes, at der kan være forskelle, som systematisk vil give anderledes resultater i en dansk setting. Inklusioner fra andre nordeuropæiske lande (allerhelst danske studier) vil øge tilliden til, at resultaterne ville kunne genfindes ved implementering i Danmark. Det vurderes desuden som et problem, at der primært har kunnet fremfindes observationelle studier og kun meget få randomiserede forsøg.

Det skal understreges, at hvis man afslutter alle patienter med bryst smerter med lav risiko for MACE, er der fare for at overse andre potentielt alvorlige tilstande som lungeemboli, endokardit, aortadissektion m.v. Der tages i høj grad højde for dette i ovenstående studier, da man ekskluderer gravide, bevidstløse, kognitiv

svækkede, shock, hjertesvigt, ventrikulær takyarytmi, end-stage nyresygdom, patienter med mistanke om lungeemboli eller aortadissektion eller anden åbenlys ikke kardiell årsag til klager fra brystkassen. Man indlagde i studierne fortsat disse patientgrupper.

I studierne forsøger man på forskellig vis at modificere den præhospital HEART-score, hvilket resulterer i en bedre performance i den konkrete population. De vigtigste faktorer viste sig at være samlede risikofaktorer, mandligt køn og troponinværdier. Det vurderes ligeledes aktuelt at undersøge, hvorledes en modificeret præhospital HEART-score kan optimeres ud fra undersøgelser i en dansk population.

Generelt er tidlig symptomdebut en diagnostisk udfordring i ovenstående studier. Dette er en kendt begrænsning ved troponinmåling. Traditionelt løses dette ved gentagne troponinmålinger på de danske akutafdelinger. I ovenstående studier har man forsøgt at løse problemet på forskellig vis. Blandt andet brug af hs-POCT-troponin, måling med lavere cut-off værdi (sammenlignet med den etablerede hospitalsbaserede HEART-score), gentagne målinger præhospitalt (3-12 timers mellemrum) eller ved blot at indlægge alle patienten med symptomdebut <2 timer. Lignende løsninger vil kunne testes i en dansk setting. Man kan overveje, om der kan være geografiske forskelle, hvor der generelt er længere responstid på ambulancer i udkantsområder. Ligeledes kan man overveje, hvilke instanser der kunne involveres i målingerne - i Danmark kan man overveje præhospitalets ambulancer (som i ovenstående), almen praksis/lægevagten eller eventuelt kommunernes akutteams.

Studierne der omhandler POCT-troponin målinger sammenlignet med laboratorie-troponin målinger beskæftiger sig

primært med POCT TnI, som det ikke har været muligt for forfatterne af denne opgave at få en pris på, trods kontakt til producenterne. Dog er COBAS TnT den anvendte test i flere studier med høj NPV for MACE/død og denne kan erhverves for ca. 1500 euro svarende til omkring 11250kr. Med en omkostning ved indlæggelse med bryst smerter på mellem 4633kr og 10422kr³ pr. indlæggelse og dertil udgifter til ambulancetransport, kan det med rimelighed antages, at en implementering potentielt vil kunne være en økonomisk besparelse for det samlede sundhedsvæsen.

I de inkluderede artikler er der fundet en lavrisikopopulation mellem 24,6%-35,8% (ud fra HEART-score <3 + eventuelle andre specifikke udelukkelseskriterier i modificerede scores). Overføres dette til Region Midtjylland med nuværende 5.600 indlæggelser grundet bryst smerter(1), vil man kunne spare mellem 1377 - 2005 indlæggelser årligt svarende til en økonomisk besparelse på mellem 6.382.420 og 20.894.02kr. Dette skal selvfølgelig modregnes en eventuel øget omkostning præhospitalt, der afhænger af det givne setup - herunder eventuelle gentagne ambulancekørsler til COBAS troponinmålinger eller investering i hs-POCT-troponin-målingsapparat. Derudover vil der kunne komme udgifter til ambulant udredning, der tidligere skete under en indlæggelse. Generelt er ambulant udredning dog som udgangspunkt markant billigere end udredning under indlæggelse. På denne baggrund vurderes det ikke, at eventuelle øgede udgifter samlet vil overstige besparelserne. Særligt ikke når man medtager den potentielle aflastning af akutafdelingerne ved implementering af præhospital HEART-score.

Om der vil være en øget arbejdsmæssig belastning præhospitalt vil

³ DRG-takster, 2023

afhænge af den konkrete model og kan både give mulighed for tidligere i forløbet at frigive ambulancer der undgår at skulle transportere en patientgruppe med Kørsel A, til andre opgaver, eller belaste ved kørsel til gentagne målinger.

En præhospital HEART-score og afslutning af lavrisiko patienter uden indlæggelse kan forsøges implementeret på forskellig vis. I studierne er der fortrinsvis sket HEART-score via præhospitalets ambulancer. Det kunne være interessant at overveje om almen praksis kunne have en rolle i implementeringen. Priserne på POCT troponin-apparatur er faldende omend konkrete priser ikke har kunnet findes og det må anses for sandsynligt at prisen på udstyret på sigt ikke vil være en afgørende hindring for at almen praksis ville kunne foretage POCT troponinmåling. Om det er hensigtsmæssigt og værdiskabende, er den afgørende diskussion. Det vurderes af forfatterne at være hensigtsmæssigt, såfremt det var muligt for den alment praktiserende læge, at risikostratificere patienter ift. MACE/død på baggrund af en HEART-score i almen praksis. Dette vurderes muligt, særligt ved patienter som har haft symptomer fra brystkassen/brystsmerter i længere tid, fx mere end 10 timer hvor studier viser at COBAS TnT har høj sensitivitet. Hyppigheden af denne type patientkontakter har vi ikke konkrete tal for i indeværende opgave. Hvis hyppigheden er lav, vil der forventes øget måleusikkerhed, grundet sjælden brug af apparatur og usikkerhed ved mangelfulde kalibreringer/vedligehold.

Da der aktuelt forefindes mulighed for POCT-troponin i præhospitalets ambulancer, ville det være oplagt, indledningsvist at benytte denne ressource i forbindelse med en eventuel implementering af en præhospital modificeret HEART-score i Danmark.

En udfordring, ved ønske om implementering af HEART-score til afslutning af patienter med brystsmerter præhospitalt, kan være frygten for at overse patienter med AMI. Præmissen for en indførelse vil således være en konsensus blandt danske kardiologer og alment praktiserende læger og deres respektive selskaber om, hvilken patientgruppe der kan inkluderes samt en acceptabel NPV for MACE i denne gruppe.

PERSPEKTIVERING

Ovenstående diskussion og studier viser, at en usikkerhed ved brug af præhospital HEART-score, består i valg af POCT-troponin metode (apparatur), hvor mange målinger som kræves og tidspunktet for måling ift. symptomdebut. Studierne var for små og der fandtes for store konfidensintervaller, hvorfor vi ud fra ovenstående resultater vurderer, at vi ikke for nuværende kan ændre gældende kliniske retningslinjer i Danmark. Dog er der en klar indikation af, at præhospital HEART-score på sigt kan implementeres i en dansk setting.

Øvrige randomiserede studier skal derfor foretages i dansk setting og det vurderes oplagt at tage udgangspunkt i den allerede tilgængelige COBAS POCT-troponin i ambulancerne i Region Midtjylland for alle patienter med brystsmerter >2 timer.

KONKLUSION

I forhold til spørgsmålet om POCT-troponinmåling er sammenlignelige med laboratoriebaserede målinger, konkluseres det på baggrund af de artikler vi har analyseret med en NPV på mellem 87,5% og 99% (hvor den lave værdi er ved tidlig måling i ambulance), at POCT-test er et sikkert alternativ til laboratoriebaseret hs-troponin.

Når det gælder spørgsmålet om, hvorvidt det er sikkert at bruge HEART-score ift. at

udelukke MACE, peger flere studier på, at det er sikkert at benytte en præhospital HEART-score til at afslutte lav-risiko patienter med brystmerter præhospitalt. Der er dog behov for at udføre randomiserede studier i en dansk setting, med større kohorter, for at sikre et mindre konfidensinterval. Vi vurderer det oplagt at tage udgangspunkt i de i forvejen tilgængelige COBAS POCT-troponin apparater i de midtjyske ambulancer, men på sigt vil det ligeledes være relevant at undersøge værdien af POCT-troponin i en almen praksis setting. Samlet tyder det på, at det er økonomisk favorabelt at implementere præhospital HEART-score i visitationen af patienter med brystmerter. Ligeledes vil op mod 25-35% af indlæggelser af patienter med brystmerter, potentielt kunnet undgå og dermed medføre mindre belastning af landets hårdt pressede akutafdelinger.

REFERENCER:

1: Rasmussen MB, Stengaard C, Sørensen JT, Riddervold IS, Hansen TM, Giebner M, Rasmussen CH, Bøtker HE, Terkelsen CJ. Predictive value of routine point-of-care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Jun;8(4):299-308. doi: 10.1177/2048872617745893. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29199427

2: Demandt JPA, Zelis JM, Koks A, Smits GHJM, van der Harst P, Tonino PAL, Dekker LRC, van Het Veer M, Vlaar PJ. Prehospital risk assessment in patients suspected of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Apr 5;12(4):e057305. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057305. PMID: 35383078; PMCID: PMC8984055.

3: Aldous S; Mark Richards A; George PM; Cullen L; Parsonage WA; Flaws D; Florkowski CM; Troughton RW; O'Sullivan JW; Reid CM; Bannister L; Than M Comparison of new point-of-care troponin assay with high sensitivity troponin in diagnosing myocardial infarction

4: Venge P; van Lippen L; Blaschke S; Christ M; Geier F; Giannitsis E; Hagström E; Hausfater P; Khellaf M; Mair J; Pariente D; Scharnhorst V; Semjonow V Equal clinical performance of a novel point-of-care cardiac troponin I (cTnI) assay with a commonly used high-sensitivity cTnI assay

5: D.W. Kemper, V., de T.F. *Semjonow et al.* "Analytical evaluation of a new point of care system for measuring cardiac troponin I", *Clin. Biochem.*, 50 (2017), pp. 174-180

6: Christ M; Geier F; Blaschke S; Giannitsis E; Khellaf M; Mair J; Pariente D; Scharnhorst V; Semjonow V; Hausfater P Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I test

7: Mion MM; Bragato G; Casarotti A; Cosma C; Vigolo S; Vettore G; Tosato F; Zaninotto M; Plebani M Clinical performance of cardiac Troponin I: A comparison between the POCT AQT90 FLEX and the Dimension Vista analyzer in an emergency setting

8: Stopyra JP; Snively AC; Scheidler JF; Smith LM; Nelson RD; Winslow JE; Pomper GJ; Ashburn NP; Hendley NW; Riley RF; Koehler LE; Miller CD; Mahler SA Point-of-Care Troponin Testing during Ambulance Transport to Detect Acute Myocardial Infarction

9: Andersson PO; Karlsson JE; Landberg E; Festin K; Nilsson S Consequences of high-sensitivity troponin T testing applied in a

primary care population with chest pain compared with a commercially available point-of-care troponin T analysis: an observational prospective study

10: Ishak M, Ali D, Fokkert MJ, Slingerland RJ, Tolsma RT, Badings E, van der Sluis A, van Eenennaam F, Mosterd A, Ten Berg JM, van 't Hof AW. Fast assessment and management of chest pain patients without ST-elevation in the pre-hospital gateway (FamouS Triage): ruling out a myocardial infarction at home with the modified HEART score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar;7(2):102-110. doi: 10.1177/2048872616687116. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28084079.

11: van Dongen DN, Tolsma RT, Fokkert MJ, Badings EA, van der Sluis A, Slingerland RJ, van 't Hof AW, Ottervanger JP. Pre-hospital risk assessment in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: A prospective observational study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Mar;9(1_suppl):5-12. doi: 10.1177/2048872618813846. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468395.

12: Van Dongen DN, Fokkert MJ, Tolsma RT, Badings EA, van der Sluis A, Slingerland RJ, van 't Hof AWJ, Ottervanger JP. Value of Prehospital Troponin Assessment in Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122(10):1610-1616. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.07.037. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30262402.

13: van Dongen DN, Badings EA, Fokkert MJ, Tolsma RT, van der Sluis A, Slingerland RJ, Van't Hof AWJ, Ottervanger JP. Pre-hospital

versus hospital acquired HEART score for risk classification of suspected non ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2021 Feb 11;20(1):40-47. doi: 10.1177/1474515120927867. PMID: 33570594

14: Tolsma RT, Fokkert MJ, van Dongen DN, Badings EA, van der Sluis A, Slingerland RJ, van 't Riet E, Ottervanger JP, van 't Hof AWJ. Referral decisions based on a pre-hospital HEART score in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: final results of the FamouS Triage study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Feb 8;11(2):160-169. doi: 10.1093/ehjacc/zuab109. PMID: 34849660; PMCID: PMC8826840.

15: Camaro C, Aarts GWA, Adang EMM, van Hout R, Brok G, Hoare A, Rodwell L, de Pooter F, de Wit W, Cramer GE, van Kimmenade RRJ, Damman P, Ouwendijk E, Rutten M, Zegers E, van Geuns RM, Gomes MER, van Royen N. Rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by a single, pre-hospital troponin measurement: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023 Feb 9;ehad056. doi: 10.1093/eurheartj/ehad056. Epub ahead of print. PMID: 36755110.

16: Sagel D, Vlaar PJ, van Roosmalen R, Waardenburg I, Nieuwland W, Lettinga R, van Barneveld R, Jorna E, Kijlstra R, van Well C, Oomen A, Bartels L, Anthonio R, Hagens V, Hofma S, Gu Y, Drenth D, Addink R, van Asselt T, van der Meer P, Lipsic E, Juarez Orozco L, van der Harst P. Prehospital risk stratification in patients with chest pain. *Emerg Med J*. 2021 Nov;38(11):814-819. doi: 10.1136/emered-2020-210212. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34373266; PMCID: PMC85