

Diagnostik vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom



Rapport HTA och StoCHE 2024:2

HTA Region Stockholm är ett centrum för oberoende utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) utreder hur hälso- och sjukvårdens resurser kan användas för att bidra till ett effektivt och jämlikt vårdutnyttjande samt förbättrad hälsa. Analyserna baseras på hälsoekonomisk teori och metod och avser att informera politiker och andra beslutsfattare på olika nivåer inom hälso- och sjukvården. Vi bidrar även med expertkunskap kring hälsoekonomiska resultat och metoder till Region Stockholms hälso- och sjukvårdsverksamhet samt stödjer regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Medverkande

Från HTA Stockholm

- Projektledare: Naama Kenan Modén
- Medicinskt sakkunnig: Sigurd Vitols
- Informationsspecialist: Eva Fjellgren
- Ansvarig chef: Monica Hulterantz

Från StoCHE

- Projektledare: Camilla Nystrand
- Hälsoekonomer: Agnes Lind, Zartashia Ghani
- Ansvarig chef: Emelie Heintz

Externa sakkunniga





- Tomas Forslund, med dr, distriktsläkare, RPO primärvård
- Tomas Jernberg, professor, överläkare, RPO hjärt- och kärlsjukdomar
- Lina Ljung, med dr, medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen

Externa granskare

- Beata Borgström Bolmsjö, distriktsläkare VC Sorgenfri Region Skåne, docent i allmänmedicin Centrum för Primärvårdsforskning, HTA syd, Region Skåne
- Marcus Carlsson, överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, professor i klinisk fysiologi vid Institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet
- Jan Liliemark, professor i farmakoterapi, adjungerad professor i utvärdering och hälsoekonomi vid enheten för hälso- och sjukvårdsanalys, Linköpings Universitet
- Henrik Löfmark, överläkare, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Citera gärna HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: Diagnostik vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. HTA Region Stockholm & Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE), Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning, Region Stockholm; 2024. Rapport HTA och StoCHE 2024:2

 **HTA Region Stockholm & Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE)**
Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna
 hta.s Iso@regionstockholm.se | stoche.s Iso@regionstockholm.se
Dnr: 2024-1358
 Omslagsfoto: [NickFewings](#) via [Unsplash](#)
 Stockholm April 2024
Rapporten kan laddas ner från hta.regionstockholm.se och stoche.regionstockholm.se

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	4
Bakgrund.....	6
Syfte.....	8
Metod.....	9
Frågeställningar.....	9
Urvalskriterier.....	9
Sökstrategi.....	10
Urval av studier.....	10
Bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias).....	11
Dataextraktion.....	11
Sammanvägning av resultat.....	11
Bedömning av resultatens tillförlitlighet (GRADE).....	12
Resultat – ESC bedömningsmodell.....	14
Sammanfattning av resultaten i detta kapitel.....	14
Urval av studier.....	15
Resultat – systematiska översikter av effekter och hälsoekonomiska aspekter.....	20
Sammanfattning av resultaten i detta kapitel.....	20
Urval av studier.....	21
Inkluderade studier.....	22
Sammanvägda resultat av effekter av DT kranskärl.....	24
Bedömning av tillförlitlighet.....	28
Resultat gällande hälsoekonomi.....	31
Resultat – Budgetpåverkansanalys.....	34
Diskussion och slutsatser.....	46
Referenser.....	50

Sammanfattning

Patienter som besöker husläkarverksamhet i Region Stockholm och uppvisar symtom förenliga med kronisk kranskärslssjukdom (CAD, coronary artery disease), remitteras i dagsläget vanligtvis till arbetsprov för en första bedömning om misstanken om kranskärslssjukdom är låg. Vid starkare initial misstanke, eller vid bekräftande resultat på arbetsprov, remitteras patienten till kardiolog som kan remittera vidare till datortomografi av kranskärnen (DT kranskärl), andra icke-invasiva metoder eller invasiv kranskärslsröntgen.

I den senaste upplagan av den europeiska kardiologföreningens (ESC) riktlinjer för kronisk kranskärslssjukdom från 2019 rekommenderas DT kranskärl eller icke-invasiv bildgivande funktionellt test som initialt test vid låg risk för kranskärslssjukdom [1]. Frågan har därför lyfts om de patienter som i dagsläget utreds med arbetsprov i stället borde remitteras direkt till DT kranskärl från vårdcentralen.

Våra resultat visar att man på två års sikt troligtvis inte skulle få några betydande effekter på antalet kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, stroke, instabil angina) eller mortalitet om de patienter som idag remitteras till arbetsprov för misstänkt CAD i stället skulle utredas med DT kranskärl. Det är dock oklart vad effekterna skulle bli vid längre uppföljning. Resultaten drivs av studiepopulationernas låga risken för att drabbas av hjärtinfarkt eller dö. Detta går också i linje med de europeiska riktlinjerna som konstaterar att man kan överväga att avstå från vidare utredning i grupper med låg risk för obstruktiv CAD (5–15 procent) på grund av den låga risken att drabbas av kardiovaskulära händelser. Det är vidare oklart huruvida utredning med DT kranskärl i stället för arbetsprov skulle leda till en förändring i livskvalitet och om DT kranskärl är kostnadseffektivt i relation till arbetsprov.

Eftersom DT kranskärl har bättre diagnostisk tillförlitlighet för obstruktiv CAD än arbetsprov, finns det potential för att användningen av DT kranskärl som initialt test skulle kunna leda till färre hjärtinfarkter för patienter med högre risk för kronisk kranskärslssjukdom, något som undersökts i en nyligen publicerad RCT [2]. Vid vilken baslinjerisk DT kranskärl skulle ha en betydande effekt på kardiovaskulära händelser, i relation till arbetsprov, skulle förslagsvis kunna undersökas i en framtida modellstudie.

För att säkerställa att de patienter som har nytta av diagnostiken även får tillgång till den och samtidigt undvika överanvändning med konsekvenser som följd, såsom onödig strålning och ökad resursanvändning, är det av stor betydelse att kunna bedöma patienters risk för CAD och risk för framtida kardiovaskulära händelser. Den modell som beskrivs i riktlinjerna för att bedöma risken för obstruktiv CAD (ofta definierad som >50% stenosis) bygger på ålder, kön och symptomens karaktär. Våra resultat visar att det är möjligt att denna modell, såsom den är utformad idag, inte korrelerar på ett rättvist sätt med den faktiska risken, utan kan både under- och överskatta risken för CAD hos personer med misstänkt kronisk kranskärslssjukdom. I praktiken tar läkaren hänsyn till förekomsten av ytterligare riskfaktorer (t.ex. diabetes, hypertoni) i riskbedömningen men en optimal användning av dessa riskfaktorer har ännu inte fastställts [1]. I riktlinjerna belyser ESC behovet av att bättre förstå riskfaktorer, biomarkörer och samsjuklighet i relation till patientens risk för CAD. Arbetet med att förfinna modellen pågår och det har visats i flera studier att kliniska modeller som innehåller information om riskfaktorer, EKG-förändringar eller kalciumscore förbättrar identifieringen av patienter med CAD jämfört med enbart ålder, kön och symptom.

I Region Stockholm remitteras i dagsläget ca 20 000 patienter till arbetsprov varje år. Skulle man välja att ersätta alla dessa arbetsprov med DT kranskärl skulle den beräknade kostnaden uppgå till cirka 507 miljoner kronor i en stegvis övergång på tre år. Av 507 miljoner är 115 miljoner kostnad för inköp av apparatur. Efter dess tre år skulle undersökningskostnaden för DT kranskärl uppgå till 196 miljoner årligen för hela patientpopulationen. Gällande resursbehov uppskattas sju extra DT-

apparaturer, 20 extra sjuksköterskor samt fem extra specialtläkare behövas (kostnader för dessa redan tagna i beaktning i uppskattning ovan).

Bakgrund

Kranskärslssjukdom är en patologisk process som beror på inlagring av aterosklerotiska plack i kranskärlen och kan manifesteras sig i kronisk eller akut form. Kronisk kranskärslssjukdom (Coronary artery disease, CAD) kan yttra sig genom kärllkramp (bröstmärta, angina pectoris) eller andnöd i samband med ansträngning på grund av tillfällig syrebrist i hjärtat. Akut kranskärslssjukdom kan ge plötslig, övergående bröstmärta även i vila (instabil angina pectoris) och ihållande symtom som leder till en bestående hjärtmuskelskada (hjärtinfarkt).

I det här projektet ligger fokuset på utredning av kronisk kranskärslssjukdom.

Kranskärslssjukdom orsakas oftast av progressiv ateroskleros vilket är en dynamisk process med plackackumulering och funktionella förändringar i hjärtats kranskärl. Denna process och symtomen behandlas genom livsstilsförändringar, läkemedel och invasiva interventioner. Målet med behandlingen är att stabilisera sjukdomsförloppet, minska symtom och framtida kardiovaskulära händelser samt att förbättra överlevnaden.

I den senaste upplagan av europeiska kardiologföreningens riktlinjer för kronisk kranskärslssjukdom (European Society of Cardiology – ESC 2019) rekommenderas ett uppdaterat utredningsschema för patienter med misstänkt CAD [1]. Efter basal utredning (anamnes, status och vilo-EKG) beräknas patientens sannolikhet att ha obstruktiv CAD innan någon diagnostisk testning utförs (pre-test probability, PTP). Det finns olika modeller för uppskattning av PTP och i ESC modellen bedöms PTP utifrån patientens kön, ålder och typ av anginasymtom. Patienters PTP för CAD är användbart för att vägleda beslut om huruvida diagnostiska tester ska utföras eller inte och om det initiala testet ska vara icke-invasivt eller invasivt. För att bättre kunna identifiera patienter med obstruktiv CAD kan PTP-modellen modifieras ytterligare genom att räkna in andra kända riskfaktorer såsom diabetes, hypertoni, njursjukdom, dyslipidemi med flera. PTP tillsammans med dessa andra viktiga riskfaktorer utgör den kliniska sannolikheten för CAD.

Patienter som söker till vårdcentral i Region Stockholm med misstanke om kronisk kranskärslssjukdom är låg, remitteras i dagsläget vanligen till arbetsprov. Vid starkare initial misstanke, eller vid konklusivt svar på arbetsprov, remitteras patienten till en kardiolog som kan remittera vidare till datortomografi av kranskärlen (DT kranskärl), andra icke-invasiva metoder eller invasiv kranskärlsröntgen.

I ESC riktlinjer rekommenderas bildgivande diagnostik som det initiala testet för patienter med PTP >15% [1]. De konstaterar samtidigt att det är säkert att avstå från rutinmässig testning för patienter med PTP <15%, eftersom de har en mycket låg risk för hjärtinfarkt och mortalitet [1].

Vid en PTP på 5–15% kan man, enligt riktlinjerna, överväga DT kranskärl om symtomen är begränsande, men här betonar man att patientinformationen är viktig och man behöver ta hänsyn till den ökade risken för falska positiva testresultat. En nytta/risk bedömning måste göras där hänsyn tas, exempelvis till exponeringen för joniserande strålning vid DT kranskärl. Överväger man diagnostik i detta intervall ska även riskfaktorer tas i beaktning.

I den här rapporten jämför vi två specifika diagnostiska metoder: arbetsprov och DT kranskärl.

Arbetsprov är en av de mest använda metoderna i nuvarande klinisk rutin i Region Stockholm och innebär att patienten cyklar på en motionscykel under ökad belastning. Arbetsprov används för att utvärdera hjärtats funktion under fysisk ansträngning och kan ge information om arbetsutlöst ischemi, prognos, symtom, arbetsförmåga, blodtrycksreaktion och arbetsrelaterade arytmier. I jämförelse med DT kranskärl har dock arbetsprov sämre diagnostisk tillförlitlighet för att utesluta eller bekräfta kranskärslssjukdom [3].

DT kranskärl är en icke-invasiv metod där kranskärlen undersöks med kontrast. Metoden besvarar frågeställningar om kranskärlens anatomi samt förekomst av plack, kalk och stenoser. Den har hög

sensitivitet och högt negativt prediktivt värde för att utesluta kranskärlssjukdom [3]. Obstruktiv CAD definieras vanligtvis som >50 % stenoser. Emellertid är stenoser som uppskattas till 50–90 % vid visuell bedömning inte nödvändigtvis funktionellt signifikanta, det vill säga de inducerar inte alltid syrebrist i hjärtat. Därför rekommenderas antingen icke-invasiva eller invasiva funktionella test för kompletterande utvärdering. Närvaron eller frånvaron av icke-obstruktiv ateroskleros på DT kranskärl ger prognostisk information och kan användas för att vägleda förebyggande behandling.

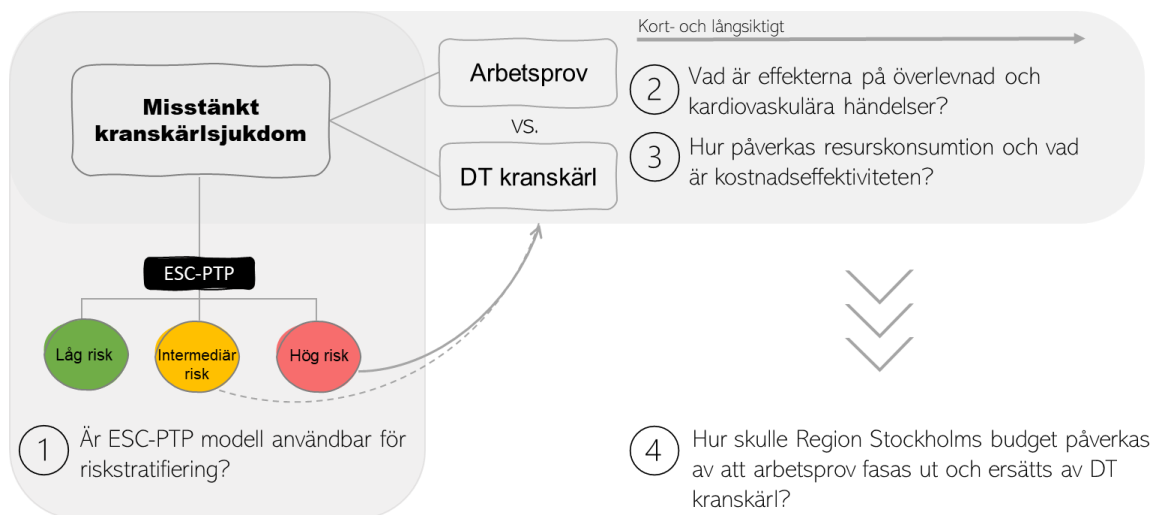
Ytterligare undersökningar kan således bli aktuella efter både DT kranskärl och arbetsprov för att diagnosticera obstruktiv CAD, och påvisad CAD kan leda till förändringar i läkemedelsbehandlingen eller vid avancerade förändringar revaskularisering.

Baserat på de europeiska riktlinjerna har frågan lyfts om de patienter som i dagsläget remitteras från vårdcentralen till arbetsprov i stället borde skickas direkt till DT kranskärl. För att ta ställning till detta är det viktigt att utreda om en sådan förändring skulle leda till betydande hälsovinster för patienterna och om den ökade resursanvändningen skulle vara rimlig i relation till effekterna. Då den bedömda risken för CAD enligt de europeiska riktlinjerna är viktig för beslut om hur man bör diagnosticera CAD är det även av vikt att ta reda på hur väl kliniker skulle kunna göra en sådan riskbedömning med hjälp av den prediktionsmodell som rekommenderas.

HTA Syd publicerade 2020 rapporten ”Arbetsprov vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom – en jämförelse med andra bild – och funktionsdiagnostiska metoder” [4]. Rapporten visade bland annat att den diagnostiska precisionen var bättre för DT kranskärl än för arbetsprov. Frågorna i vår rapport har fokus på konsekvenser av att använda DT kranskärl i stället för arbetsprov på den patientgrupp som i dagsläget remitteras till arbetsprov från vårdcentralen. Vår rapport bygger vidare på de litteratursökningar som gjordes av HTA Syd avseende effekter och kostnadseffektivitet.

Syfte

Syftet med denna rapport var att utvärdera om ESC-PTP modellen är användbar för riskstratifiering samt vad effekterna av utredning med DT kranskärl i stället för arbetsprov skulle vara med avseende på patientnära utfallsmått. I uppdraget ingick också att sammanfatta evidensen gällande hälsoekonomiska aspekter av DT kranskärl i relation till arbetsprov för patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom, samt att utreda budgetpåverkan av att ersätta arbetsprov som diagnostik vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom med DT kranskärl i Region Stockholm. Figur 1 illustrerar de övergripande frågorna som utvärderas.



Figur 1. Frågeställningarna som undersöks i rapporten.

Metod

I det här kapitlet beskriver vi frågeställningar, urvalskriterier och metodik för rapporten.

Sakkunniga från hälso- och sjukvårdsförvaltningen samt regionalt programområde (RPO) primärvård och RPO hjärt- och kärlsjukdomar har varit delaktiga i precisering av frågeställningar samt bistått med sakkunskap under projektets gång (se medverkande s2). Professor Gordon Guyatt, ordförande för GRADE Working Group, har bistått i metoddiskussioner kring evidensgraderingar av de absoluta effekterna samt av ESC-modellens diskrimineringsförmåga och kalibrering.

Manuset har granskats av externa granskare inom olika expertområden, däribland kardiologi, klinisk fysiologi och primärvård (medverkande s2). Externa granskare har lämnat deklARATION om bindningar och jäv och HTA Region Stockholm har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet. HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi ansvarar dock för den slutgiltiga versionen av manus.

Frågeställningar

1. Hur väl korrelerar ESC-2019 års-riskbedömningsmodell för obstruktiv kronisk kranskärlssjukdom med bilddiagnostikfynd från DT kranskärl eller invasiv kranskärlsröntgen?
2. Vad är effekterna av att använda DT kranskärl jämfört med arbetsprov vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom avseende överlevnad och kardiovaskulära händelser?
3. Hur påverkas resurskonsumtion och vad är kostnadseffektiviteten av DT kranskärl jämfört med arbetsprov för patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom?
4. Vad skulle budgetpåverkan för Region Stockholm vara om arbetsprov fasas ut och ersätts med DT kranskärl?

För att besvara frågeställningar 1–3 görs systematiska översikter. Syftet med en systematisk översikt är att få ett sammanvägt kunskapsunderlag utifrån den forskning som är genomförd på området. Metoden går ut på att samtliga vetenskapliga studier som är aktuella identifieras och granskas med avseende på relevans och risk för systematiska fel (bias). Resultaten från studier som har en acceptabel risk för systematiska fel sammanvägs och tillförlitligheten till resultaten bedöms med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision och överförbarhet samt risken för publikationsbias.

Urvalskriterier

Det strukturerade formatet för frågeställningar om effekt har formatet PICO (Population, Intervention, Jämförelse (Control), Utfall (Outcome)). För prognostiska modellstudier använder vi det strukturerade frågeformatet PICOTS. Det står för population, indextest, referenstest (control), utfall (outcome), timing och sammanhang. Timing syftar till den tidsrymden man vill att förutsägelsen ska ske och sammanhang syftar till hur testet ska appliceras. Före projektstart gjorde vi litteratursökningar efter redan publicerade översikter men sådana identifierades inte.

För att en studie ska inkluderas krävdes att den uppfyllde följande kriterier:

PICOTS fråga 1

- Population: Vuxna med misstänkt kranskärlssjukdom

- Intervention (modell): PTP bedömning (ESC-PTP 2019)
- Utfall: Signifikant kranskärslsjukdom, bekräftat med DT kranskärl eller invasiv koronarangiografi
- Timing: direkt prediktion, dvs risken för signifikant kranskärslsjukdom vid PTP bedömning
- Sammanhang: riskstratifiering för vidare utredning

Studiedesign begränsades till prognostiska modellstudier som kan baseras på data från prospektiva eller retrospektiva kohortstudier, från randomiserade studier eller från registerdata. Det huvudsakliga intresset är studier som handlar om primärvårdspopulation, men detta var inte ett inklusionskrav.

PICO frågor 2 och 3

- Population: Vuxna med misstänkt kranskärslsjukdom där arbetsprov skulle kunna vara aktuellt
- Intervention: DT kranskärl
- Kontroll: arbetsprov
- Utfall: Mortalitet (oavsett orsak och/eller kardiovaskulär), kardiovaskulära händelser såsom icke-fatal hjärtinfarkt, stroke, instabil angina, hälsorelaterad livskvalitet samt kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och resurskonsumtion/kostnader. Uppföljningstid för kliniska utfall ska vara minst 1 år.

Studiedesign begränsades till, randomiserade studier (RCT), andra kliniska studier med kontrollgrupp och fullständiga hälsoekonomiska utvärderingar (kostnadseffektivitetsanalyser och kostnadsnyttoanalyser).

Sökstrategi

En första litteratursökning på effekter gjordes i april 2023, där sökningen i rapporten från HTA Syd låg till grund. Senare beslöts att denna sökning skulle breddas för att fånga in eventuellt ytterligare referenser, och i oktober 2023 utfördes en ytterligare sökning. För frågeställning 1 utfördes en litteratursökning i maj 2023 samt en uppdaterad sökning i december 2023. Sökningarna utfördes i databaserna PubMed (NLM), Embase (Elsevier) och Cochrane Library (Wiley). Sökstrategin utformades för att fånga alla artiklar som i titel eller abstrakt angivit någon av nämnda populationer samt någon av nämnda interventioner (för fullständig sökstrategi, se Bilaga 1).

Urval av studier

Urvalet av studier gjordes från de sökningar som genomförts på HTA Region Stockholm. Två personer granskade oberoende av varandra litteratursammanfattningarna (abstrakten) från de studier som identifierats. De artiklar vars abstrakt uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. De fulltexter som visade sig vara konferensbidrag eller protokoll exkluderades i detta steg. Fulltexterna granskades av två personer oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion till konsensus. Fulltexter som inte uppfyllde urvalskriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (se Bilaga 2).

Bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias)

Alla studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades för risk för systematiska fel med granskningsmallar speciellt framtagna för respektive studietyp (RoB2 [5] för randomiserade studier, ROBINS-I [6] för icke-randomiserade studier, PROBAST [7] för prognostiska modellstudier och SBU:s mallar för hälsoekonomiska empiriska eller modellbaserade studier [8]). Risken bedömdes, för varje relevant utfallsmått, som låg, måttlig eller hög. Två personer granskade studierna oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion eller en ytterligare bedömning av en tredje person. Förväxlingsfaktorer (confounders) som är betydelsefulla för forskningsfrågan identifierades innan bedömningen av risk för bias av icke-randomiserade studier inleddes. Dessa var ålder, kön, typ av smärta (typisk angina, atypisk angina, icke-anginös bröstsmärta) samt riskfaktorer (diabetes, kolesterol, högt blodtryck, rökning).

Dataextraktion

Fråga 1: ESC-PTP modell

Dataextraktion utfördes i enlighet med CHARMS checklista [9]. För varje inkluderad studie extraherades data om studiedesign, populationsegenskaper, resultat, och modellprestanda (model performance). Information extraherades om modelldiskriminering och kalibrering i termer av den rapporterade överensstämmelsen, c-statistik, och kvoten mellan totalt observerat mot predicerat CAD (O:E kvot). Om relevant information saknades (t.ex. standardfel för effektmått) uppskattade vi data med formler som beskrivs av Debray et al. [10]. Kalibreringsdata för olika riskkategorier extraherades ifall det fanns rapporterat i studierna.

Fråga 2: Effekt på patientnära utfallsmått

Data extraherades av en person och verifierades av en annan. Data extraherades utifrån en på förhand bestämd mall. Endast de utfallsmått som valts ut för frågeställningen extraherades. I första hand extraherades antal händelser och andel händelser i procent för dikotoma utfallsmått. Data som gav relevant information om effekten så som riskkvot och hazardkvot med tillhörande konfidensintervall samt p-värden från statistiska beräkningar extraherades när sådana angavs för de jämförelser som var av intresse för rapporten. I de fall där vi saknade data kontaktade vi artikelförfattaren.

Fråga 3: Hälsoekonomiska aspekter av DT kranskärl i relation till arbetsprov

Data extraherades av en person. Data extraherades utifrån en på förhand bestämd mall. Endast de utfallsmått som valts ut för frågeställningen extraherades. Det handlade dels om information gällande kostnad för den diagnostiska undersökningen (DT kranskärl eller arbetsprov) och vidare resurskonsumtion och kostnad för denna gällande efterföljande diagnostik eller behandlingar, dels om kvalitetsjusterade levnadsår och kostnadseffektivitet.

Sammanvägning av resultat

Fråga 1: ESC-PTP modell

För att bedöma modellens prediktiva förmåga undersöktes två mått: diskriminering och kalibrering. Diskriminering avser modellens förmåga att skilja ut individer där utfallet inträffar från de individer där det inte inträffar. Det vanligast måttet på diskriminering är c-index, (c som i eng. concordance) som kan anta ett värde mellan 0,5 och 1, där 1 innebär en perfekt klassificering och 0,5 att slumpmässig klassificering är lika bra. För ett binärt utfall är c-index i princip identiskt med arean under "receiver operating characteristic" i ROC-kurvan.

Kalibrering avser modellens förmåga att korrekt förutsäga risksannolikheter och anger i vilken utsträckning de predicerade riskerna och observerade riskerna överensstämmer. För varje studie uppskattade vi de predicerade riskerna för varje riskstrata (låg (<5 %), intermediär (5–15%), hög (> 15%)) för sig för att sedan uppskatta ungefärlig risk för hela studiepopulationen.

Metaanalyser genomfördes med hjälp av R-paketet *metamisc* [11]. Vi beräknade ett sammanvägt estimat för c-statistik (AUC), och för kvoten mellan det totala antalet observerade fall och förväntade antal fall av CAD. Vi använde Random effects modellen och beräkning av konfidensintervallen baserades på Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman-metoden [12].

Fråga 2: Effekt av DT kranskärl på kardiovaskulära händelser och mortalitet

Inkluderade studier bedömdes vara tillräckligt lika för att ingå i en metaanalys. Vi beräknade effekten separat för randomiserade och icke-randomiserade studier. Vi använde RCT:erna för att beräkna korttidseffekter och registerstudierna för längre tids uppföljning.

Metaanalyserna genomfördes i programmet RevMan [13]. För att beskriva intervallet inom vilket skillnaden i risk mellan grupperna troligast ligger har vi använt det 95% konfidensintervallet för det absoluta effektestimatet (riskskillnad).

Bedömning av resultatens tillförlitlighet (GRADE)

Prognostiska modellstudier

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes enligt GRADE:s riktlinjer för evidensgradering av diskriminering [14] respektive kalibrering [15] utifrån samma riskområden som för effektstudier. Innan man evidensgraderar resultaten för kalibrering görs en bedömning huruvida resultaten visar en tillfredställande kalibrering eller inte. Vidare handlar evidensgraderingen om hur säker den bedömningen är.

Effektstudier

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes utifrån det internationellt utarbetade systemet GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation) [ref]. Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån fem faktorer (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias). För mer information kring de riskområden som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet hänvisar vi till GRADE working-group (Faktaruta 1) [16].

Tillförlitligheten bedöms i GRADE genom att utgå från hur den estimerade effekten ligger i relation till specificerade tröskelvärden [17]. För effekterna i detta projekt användes ett tröskelvärde på 1% som den minsta betydelsefulla skillnaden (eng. minimal important difference MID) i linje med hur man gjort för dessa utfallsmått i flera internationella riktlinjer (personlig kommunikation prof. Gordon Guyatt).

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)

Vi använder oss av GRADE-systemet som är ett internationellt utarbetat ramverk för att klassificera styrkan på det samlade vetenskapliga underlaget. Syftet är att på ett strukturerat och transparent vis bedöma och presentera tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet.

När tillförlitligheten bedöms tar man hänsyn till flera faktorer, däribland risk för bias, samstämmighet i resultaten, precision, överförbarhet samt risk för publikationsbias. Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer: hög, måttlig, låg eller mycket låg tillförlitlighet, vilket kan tolkas enligt nedan.

⊕⊕⊕⊕	Hög tillförlitlighet	Bedömningen är att resultatet stämmer
⊕⊕⊕○	Måttlig tillförlitlighet	Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer
⊕⊕○○	Låg tillförlitlighet	Bedömningen är det är möjligt att resultatet stämmer
⊕○○○	Mycket låg tillförlitlighet	Bedömningen är att vi inte vet om resultatet stämmer

GRADE kan inte implementeras mekaniskt och bedömningen är med nödvändighet till viss del subjektiv. Olika personer som utvärderar samma underlag kan således komma fram till olika slutsatser om dess tillförlitlighet. En central del i GRADE är därför att det tydligt framgår vad som ligger bakom de bedömningar som gjorts.

Faktaruta 1. Tillförlitlighet enligt GRADE-systemet

Resultat – ESC bedömningsmodell

I det här kapitlet redovisas resultat för frågeställning 1:

1. Hur väl korrelerar ESC-2019 års-riskbedömningsmodell för obstruktiv kronisk kranskärlssjukdom med bilddiagnostikfynd från DT kranskärl eller invasiv kranskärlsröntgen?

Diskriminering och kalibrering är två viktiga aspekter när man utvärderar en modells prediktionsförmåga. Diskriminering avser modellens förmåga att särskilja mellan individer med högre risk för CAD från individer med lägre risk. Enbart diskriminering är dock otillräckligt för att bedöma modellens prediktionsförmåga eftersom måttet enbart har fokus på hur sannolikt det är att en person med CAD får ett högre värde än en person utan CAD. Det säger således ingenting om hur väl den uppskattade risken stämmer med den verkliga risken, dvs om risken är låg, intermediär eller hög.

Med kalibrering kan man mäta hur väl de predicerade sannolikheterna från modellen överensstämmer med de observerade sannolikheterna. Genom att mäta kvoten mellan observerade (O) och förväntade (E, expected) får vi en grov uppskattning av övergripande kalibrering för samtliga risknivåer.

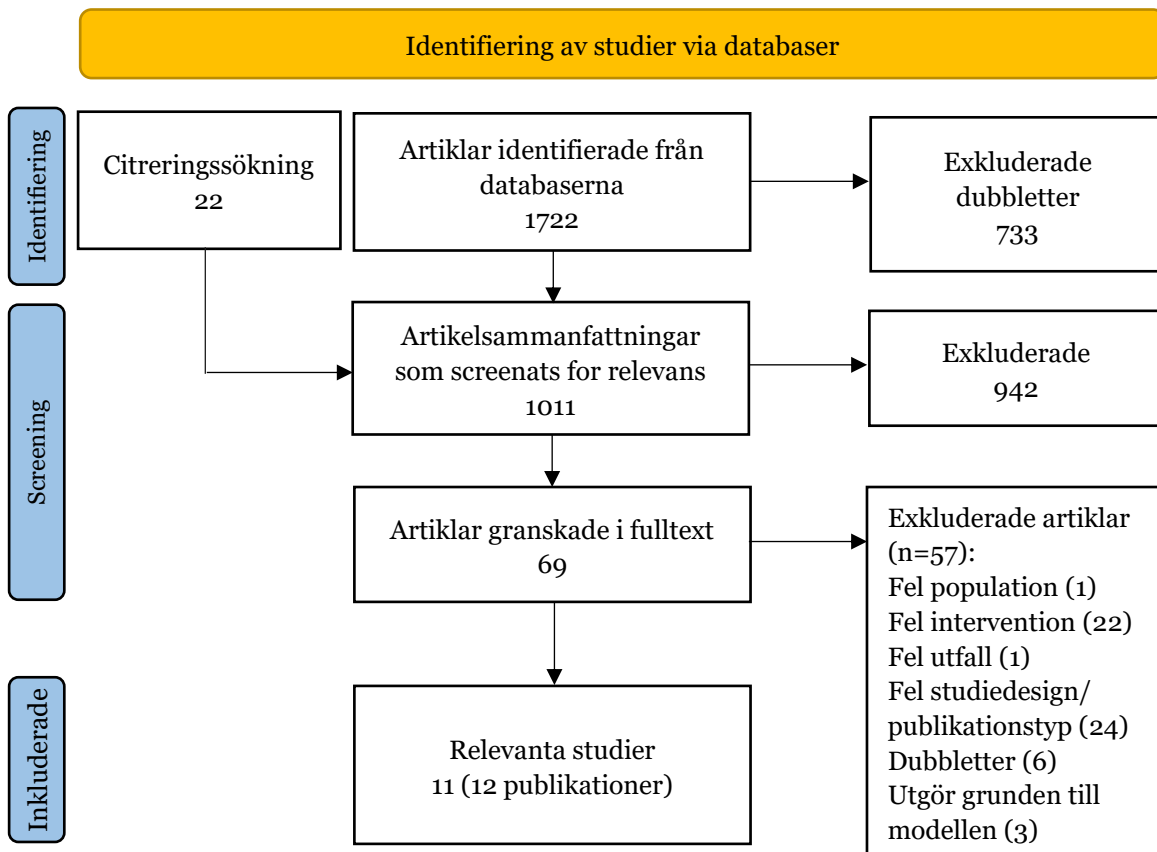
Sammanfattning av resultaten i detta kapitel

Det är möjligt att denna modell, såsom den är utformad idag, har en acceptabel förmåga att särskilja mellan patienter med en hög eller låg risk för CAD, men att den inte korrelerar på ett rättvisande sätt med den faktiska risken, utan både kan under- och överskatta risken för CAD. I praxis används redan idag ett tillägg av riskfaktorer, men detta är ännu inte inkluderat i modellen och därmed inte heller validerat i inkluderade studier.

Denna slutsats bygger på våra metaanalyser på modellens diskriminering och kalibrering. I resterande delen av detta kapitel redovisar vi hur vi kommit fram till detta genom urval av studier, bedömningar och analyser.

Urval av studier

Sökningen för prognostiska modellstudier genererade 1 722 artikelsammanfattningar (989 efter borttagning av dubletter) (Figur 2). Av dessa lästes 69 i fulltext och 12 publikationer bedömdes vara relevanta. Exkluderade artiklar finns redovisade i Bilaga 2.



Figur 2. Flödesschema som illustrerar urvalsprocessen för fråga 1 (ESC-PTP modell)

Beskrivning av inkluderade studier

Vi har identifierat 11 prognostiska modellstudier (12 publikationer) som validerar ESC-PTP-modellen. Studierna baseras på data från RCT:er [18-20], register [21-23], prospektiv kohort [24-27] och retrospektiv kohort [28, 29]. Studierna är utförda i USA [19], Danmark [21, 23, 30], Storbritannien [18, 29], Nederländerna [22, 28], Portugal [24] och Kina [25-27]. Studierna är publicerade mellan åren 2020 och 2023.

Sammanlagt omfattar studierna 62 984 patienter inom specialistvården. Ungefär hälften av populationen var kvinnor (median 49%), medianålder var 58 år och det genomsnittliga PTP-värdet var 17% (redovisas i 6 studier). I en studie hade samtliga deltagare diabetes [26].

I de flesta studierna delades patienterna in i tre eller fyra riskgrupper beroende på erhållet PTP-värde. Personer med $PTP < 5\%$ ingick i lågriskgrupp, $5\% < PTP < 15\%$ var intermediärgrupp och $PTP > 15\%$ betraktades som högriskgrupp. I fyra studier, användes kalciumscore och/eller riskfaktorer (t.ex. diabetes, hypertoni) för att dela in patienterna med intermediär PTP (5–15%) till antingen lågriskgrupp eller högrisk [22, 25-27].

Utfallet var obstruktiv kranskärlsjukdom som definierades som betydelsefulla stenoser ($>50\%$ diameterreduktion) mätt med DT kranskärl. I 4 studier (5 publikationer) användes i stället invasiv koronarangiografi för att bekräfta obstruktiv kranskärlsjukdom, antingen på samtliga patienter

eller delvis [21-24, 28]. I jämförelse med invasiv koronarangiografi tenderar DT kranskärl att överestimera prevalensen av obstruktiv kranskärlsjukdom [23].

Tre av studierna använder data från RCT:erna SCOT-HEART och PROMISE [18-20]. Övriga studier använder registerdata och var oftast retrospektiva där urvalet av patienterna medför ökad selektionsbias eftersom bara patienter som genomgick DT kranskärl inkluderas. Risk för bias bedömdes därför i många fall som oklar eller hög (Figur 3).

Author, Year	Risk of Bias				Applicability			Overall	
	1. Participants	2. Predictors	3. Outcome	4. Analysis	1. Participants	2. Predictors	3. Outcome	Risk of Bias	Applicability
(1) Bing, 2020	+	+	+	?	-	+	+	?	-
(2) Rasmussen, 2023	+	+	+	+	-	+	+	+	-
(3) Eurlings, 2022	?	+	?	?	-	+	+	?	-
(4) Fordyce, 2022	+	+	+	+	-	+	+	+	-
(5) Fyyaz, 2021	?	+	+	?	-	+	+	?	-
(6) Lopes, 2022	?	+	?	?	-	+	+	?	-
(7) Meng, 2023	-	+	+	?	-	+	+	-	-
(8) Rijlaarsdam-Hermsen, 2021	-	+	?	?	-	+	+	-	-
(9) Bjerklung/Winther, 2021/2022	?	+	?	+	-	+	+	?	-
(10) Zhao, 2022	-	+	+	?	-	+	+	-	-
(11) Zhou, 2022	-	+	+	?	-	+	+	-	-

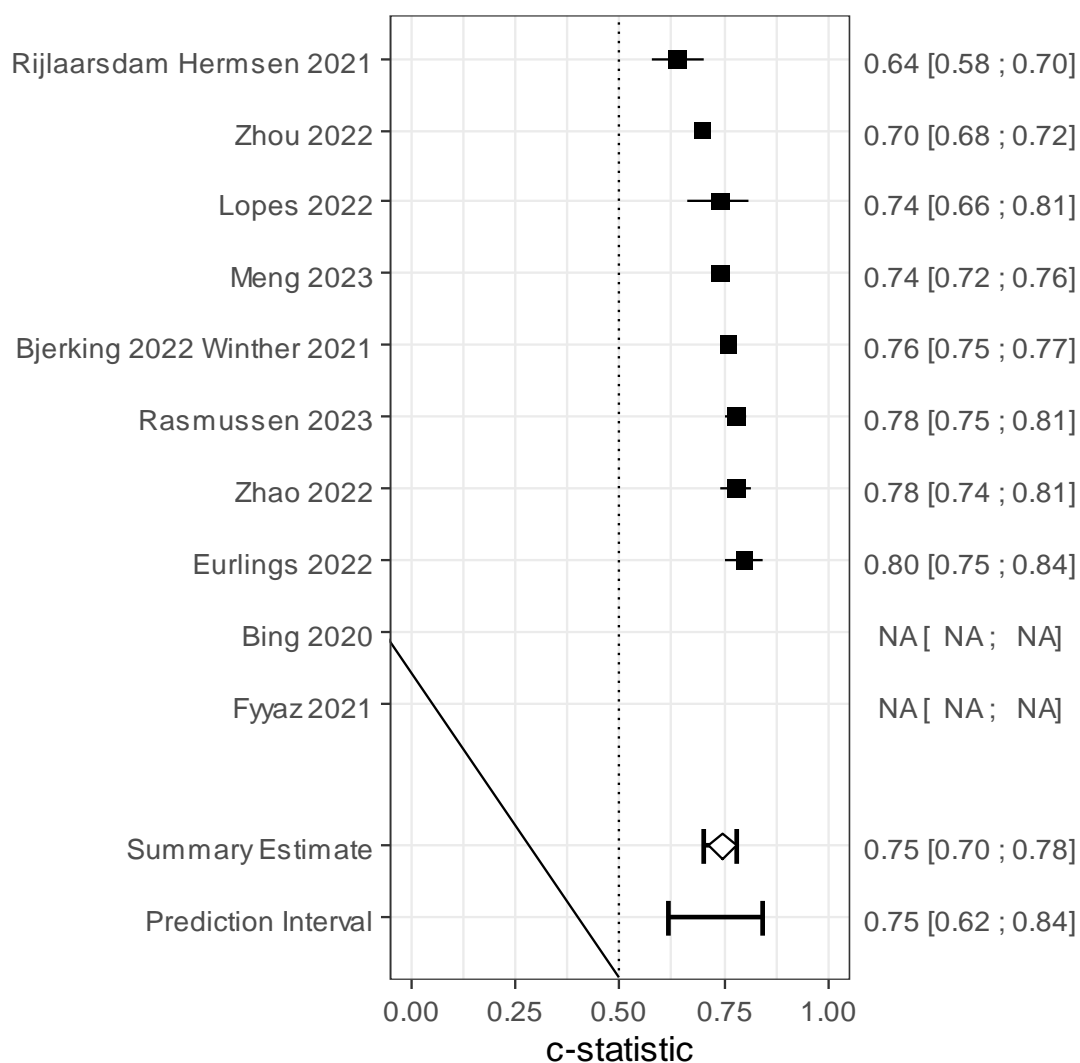
Figur 3. Risk för bias och tillämpbarhetsbedömningar för prognosstudierna

Sammanvägda resultat

Metaanalys av prognostiska modellstudier gjordes med två olika mått: diskriminering och kalibrering. Vi har valt att sammanväga studierna trots att utfallet mättes med DT i vissa studier och med invasiv koronarangiografi i andra studier. Anledning till detta är att själva ESC PTP modellen är baserad på tre kohorter varav två använde DT kranskärl och i en användes invasiv koronarangiografi.

Diskriminering

Studierna som har rapporterat area under kurva (AUC) ingår i metaanalysen (Figur 4). Metaanalys av AUC visar på en diskrimineringsförmåga av ESC-PTP modellen på 0,75 (95% KI, 0,70 till 0,78). Diskriminering avser modellens förmåga att särskilja mellan individer med högre risk för CAD från individer med lägre risk. Tröskelvärde som oftast används för en god diskrimineringsförmåga är 0,75 [31]. Enbart diskriminering är dock otillräckligt för att bedöma modellens prediktionsförmåga eftersom måttet enbart har fokus på hur sannolikt det är att en person med CAD får ett högre värde än en person utan CAD. Diskriminering är en förutsättning för att modellen ska kunna fungera, men räcker inte som mått på modellens funktion, utan den behöver också vara kalibrerad med den faktiska risken.

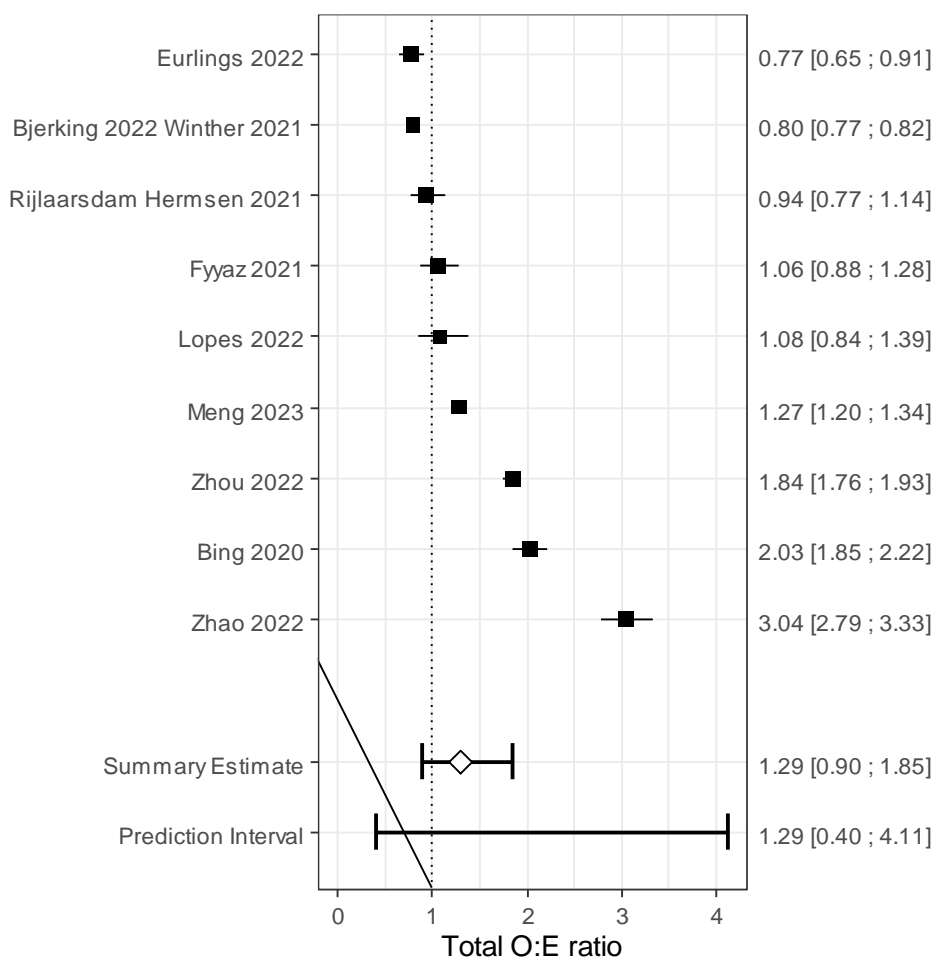


Figur 4. Metaanalys av AUC. Punktestimat med tillhörande konfidensintervall representeras av romben. Prediktionsintervallet indikerar ett spann där kommande studier kan hamna. Prediktionsintervall blir vanligtvis brett om det finns färre än 10 studier.

Kalibrering

Kalibrering avser överensstämmelse mellan predicerad och observerad obstruktiv kranskärlsjukdom. Metaanalys av O:E kvot, det vill säga observerade fall delat med predicerade fall, visar en sammanvägd kvot på 1,29 (95% KI, 0,90 till 1,85) (Figur 5). Heterogeniteten mellan studierna är stor vilket återspeglas i det mycket breda prediktionsintervallet. En O:E kvot > 1 innebär en underestimering. I studien av Zhao och medförfattare var underestimering störst [26]. Samtliga patienter som ingick i studien hade diabetes.

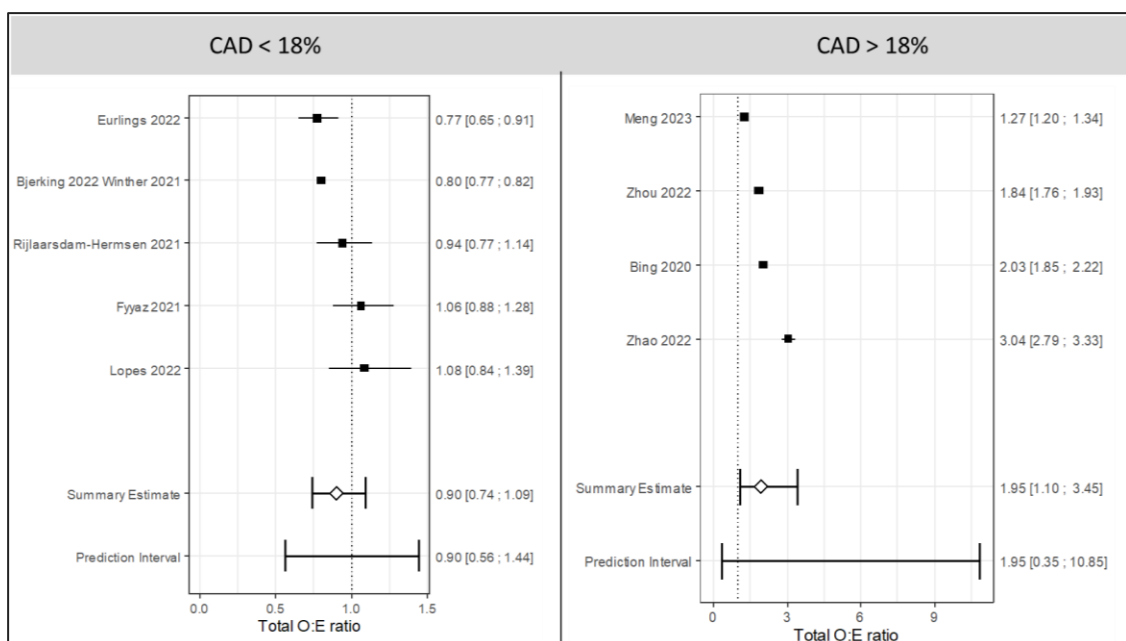
Vid bedömning av en modells kalibrering är resultaten av de individuella studierna som ingår i analysen viktigare än det sammanvägda estimatet. I detta fall finns det både studier som signifikant underestimerar och som signifikant överestimerar risken för CAD vilket indikerar att modellen överlag inte har en tillfredställande kalibrering.



Figur 5. Metaanalys av O:E-kvot (Observed/Expected). Punktestimat med tillhörande konfidensintervall representeras av romben. Prediktionsintervallet indikerar ett spann där kommande studier kan hamna.

Heterogenitet

Externa valideringsstudier skiljer sig oftast åt på olika sätt, såsom populationskaraktäristika, definition och mätning av prediktorer och utfall samt studiedesign eller datakällor. Ett tecken på en betydlig heterogenitet mellan studierna är ett brett prediktionsintervall [32]. Källor till denna heterogenitet bör utforskas ytterligare med hjälp av subgruppsanalyser och metaregression. Vi undersökte olika potentiella källor för heterogeniteten med hjälp av subgruppsanalys. ESC PTP modellen baseras på tre populationer med en prevalens av CAD mellan 7,4 och 18,4 % [33-35]. Vi ville undersöka modellens prediktiva förmåga hos patienter som ligger utanför detta intervall. Vi grupperade studierna enligt prevalens av ICA- eller DT bekräftad CAD för att undersöka om CAD prevalensen påverkar modellens prediktionsförmåga. AUC (diskriminering) var opåverkad och var 0,74 för båda grupperna. Däremot var kvoten O:E betydligt högre i studierna med högre CAD prevalens i jämförelse med studier med lägre CAD prevalens (Figur 6). Detta indikerar att det är vid höga faktiska risker för CAD som modellen tenderar att underestimera risken, medan modellen vid låga risker för CAD tenderar att överestimera risken. Om detta stämmer innebär det att patienter med PTP<15% inte riskerar att underdiagnostiseras.



Figur 6. Subgruppsanalys är baserad på studiepopulationens medelvärde av observerad CAD

Bedömning av tillförlitlighet

Tillförlitligheten av resultaten för diskriminering och kalibrering bedömdes som låg (Tabell 1). Det innebär att det är möjligt att denna modell, såsom den är utformad idag, har en acceptabel förmåga att särskilja mellan patienter med en hög eller låg risk för CAD, men att den inte korrelerar på ett rättvisande sätt med den faktiska risken, utan både kan under- och överskatta risken för CAD.

Tabell 1. Sammanfattande tabell över resultat och dess tillförlitlighet

Mått	Antal patienter (antal studier)	Sammanvägt resultat (95% KI)	Tillförlitlighet
Diskriminering	58 617 (8)	AUC 0,75 (0,70 till 0,78)	⊕⊕○○ -1 risk för bias ^a -1 överförbarhet ^b Det är möjligt att modellen har en acceptabel förmåga att särskilja mellan patienter med en hög eller låg risk för CAD.
Kalibrering*	60 842 (10)	O:E kvot 1,29 (0,90 till 1,85)	⊕⊕○○ -1 risk för bias ^a -1 överförbarhet ^b Det är möjligt att modellen inte anger en rättvisande risk för CAD, då studierna visade både på en under- och överestimering av risken för CAD.

* Eftersom de individuella studierna både visade på under- och överestimering av risken för CAD var utgångspunkten för evidensgraderingen att modellens kalibrering inte var tillfredställande [15]. Detta innebär att avdrag för bristande samstämmighet inte görs.

^a avdrag för risk för bias (-1) eftersom majoriteten ingående studier är retrospektiva och risken för selektionsbias är stor

^b avdrag för överförbarhet eftersom studierna är utförda inom specialistvården och vi är intresserade av primärvårdspatienter.

Resultat – systematiska översikter av effekter och hälsoekonomiska aspekter

I det här kapitlet redovisas resultat för frågeställningar 2 och 3:

2. Vad är effekterna av att använda DT kranskärl jämfört med arbetsprov vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom avseende överlevnad och kardiovaskulära händelser?
3. Hur påverkas resurskonsumtion och vad är kostnadseffektiviteten av DT kranskärl jämfört med arbetsprov för patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom?

Sammanfattning av resultaten i detta kapitel

Här följer en kort sammanfattning av påvisade resultat. I resterande delen av kapitlet redovisas hur vi arbetat fram resultaten genom urval av studier, bedömningar och analyser.

Effekter på kort och lång sikt

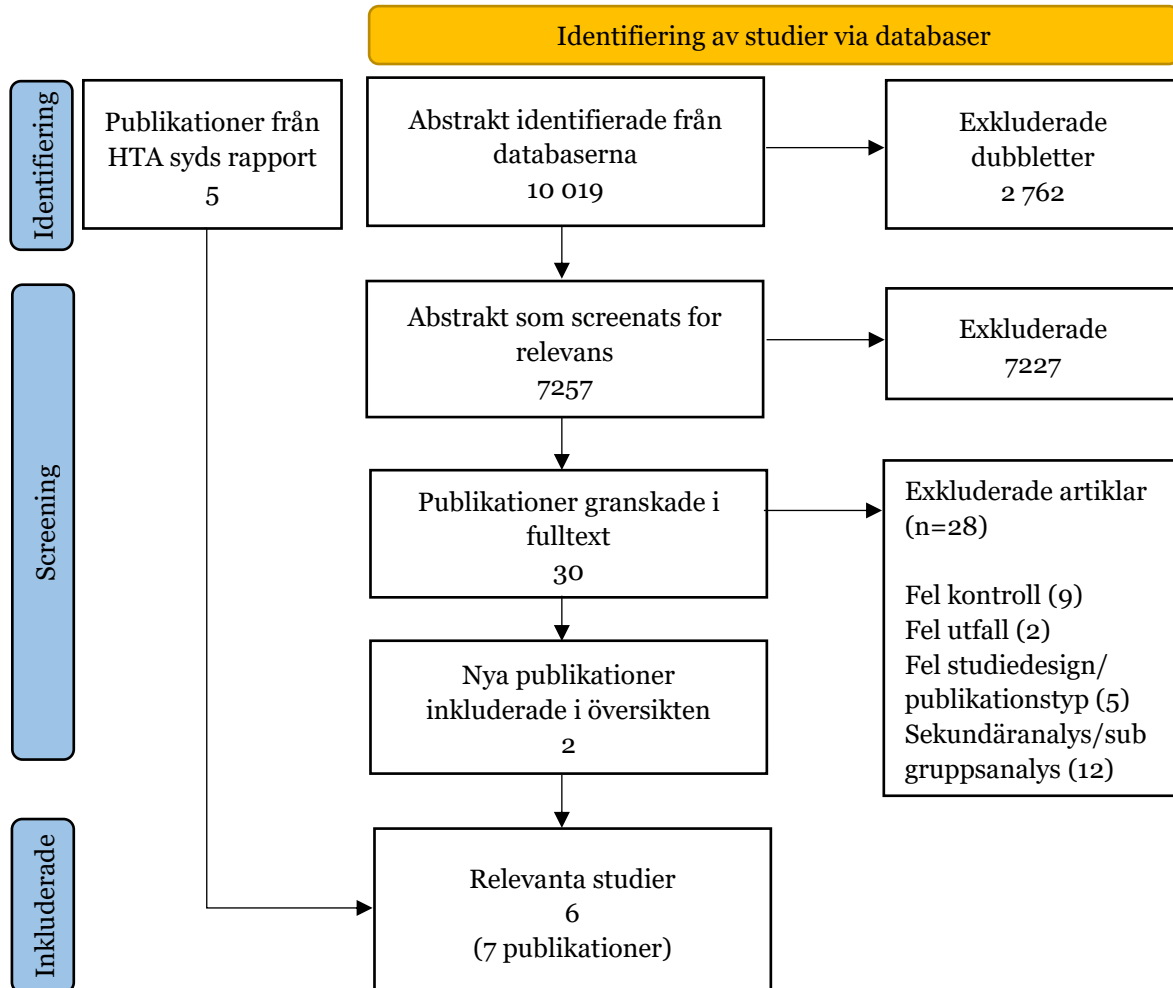
Utredning med DT kranskärl har troligen ingen betydelsefull effekt på antalet hjärtinfarkter eller överlevnad på ett till två års sikt för patienter med låg risk för kronisk kranskärlssjukdom. Däremot är effekten oklar vid längre tids uppföljning. Det är även oklart huruvida patienters livskvalitet påverkas.

Kostnadseffektiviteten av DT kranskärl i en svensk kontext är oklar

Diagnostisering med DT kranskärl eller arbetsprov har en inverkan dels på efterföljande undersökningar, dels på efterföljande interventioner (operation, medicinering). Huruvida den ena undersökningsmetoden resulterar i högre efterföljande kostnader än den andra är oklart då resultaten pekar åt olika håll. Vidare har få studier undersökt kostnadseffektiviteten för DT kranskärl i relation till arbetsprov, där priser och patientkaraktäristika liknar de förhållanden som är i Region Stockholm. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser från litteraturen vad gäller nettoinverkan på budget (kostnad för DT kranskärl/arbetsprov och efterföljande vård) eller kostnadseffektivitet.

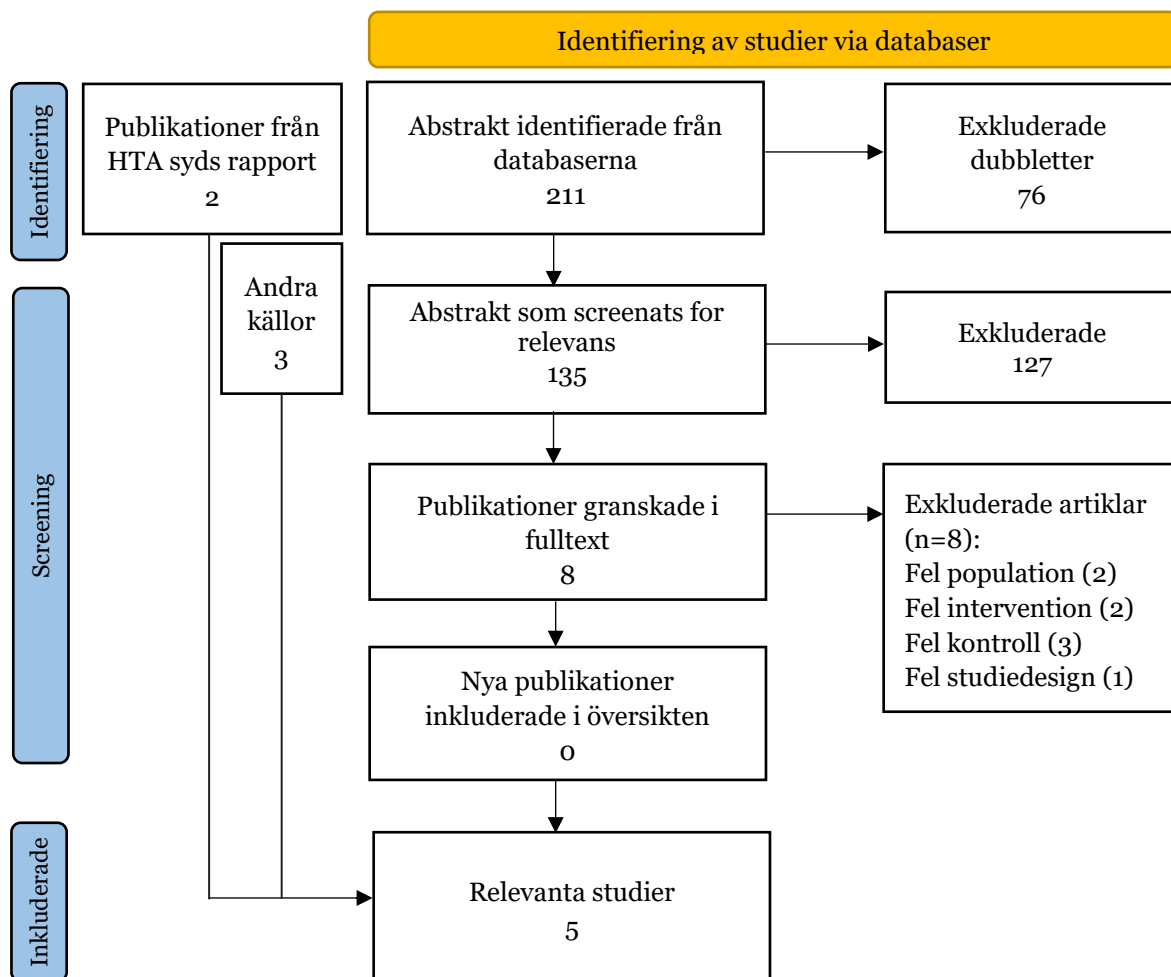
Urval av studier

Sökningen på studier om effekter av DT kranskärl utifrån PICO genererade 10 019 artikelsammanfattningar (efter deduplicering 7 257). Av dessa lästes 30 i fulltext och 2 bedömdes vara relevanta (Figur 7). Sammanlagt består underlaget av 7 publikationer varav 5 kommer från HTA syds rapport. Exkluderade artiklar finns redovisade i Bilaga 2.



Figur 7. Flödesschema som illustrerar urvalsprocessen för fråga 2 (DT effekter)

Sökningen för hälsoekonomiska studier genererade 211 artikelsammanfattningar (Figur 8). Av dessa lästes 8 i fulltext och ingen av dem bedömdes vara relevant. Sammanlagt inkluderades 5 studier varav 2 kommer från HTA Syds rapport.



Figur 8. Flödesschema som illustrerar urvalsprocessen för hälsoekonomiska studier

Inkluderade studier

I vår effektanalys ingår 3 RCT:er, CRESCENT, CAPP och PROMISE (4 publikationer) [36-39] och 2 registerstudier [40, 41]. Studierna var utförda i Nordamerika [36, 38], Nederländerna [37], Storbritannien [39], Danmark [41] och Sydkorea [40] och var publicerade mellan åren 2015 och 2023. Sedan 2019 har en ny registerstudie tillkommit [40]. Vi har inkluderat en ytterligare relevant RCT (PRECISE) men på grund av dess studieupplägg kunde vi inte inkludera den i metaanalysen [2] (Bilaga 3).

I sammanfattningen nedan ingår 5 studier rörande hälsoekonomi. Fyra av dessa undersöker nettokostnaden eller resurskonsumtion [37, 40-42] och en studie undersöker kostnadseffektiviteten [43] av DT kranskärl i relation till arbetsprov. Se Tabell 2 nedan med inkluderade studier för de två systematiska översikterna. Sedan år 2019 har en relevant hälsoekonomisk analys tillkommit. Vi har även inkluderat två studier som inte inkluderats i HTA Syds rapport [4]. Flera av de studier som granskades i fulltext exkluderades på grund av att

antaganden gjorda i studierna (exempelvis en baslinjerisk för CAD på 30%) inte kan anses spegla den primärvårdspopulation i Region Stockholm som frågeställningen avser. Av de fyra studier som inkluderades i HTA Syds rapport inkluderades två, de övriga studierna ansågs ha utgått ifrån flera antaganden som inte gör dem relevanta för en svensk kontext.

Tabell 2. Tabell över inkluderade studier med tillhörande hälsoekonomi

Studie	Huvudpublikation	Separat publikation gällande hälsoekonomi
PROMISE	Douglas 2015 [36] Mark 2016a [38]	Mark 2016b [42]
CAPP	McKavanagh 2015 [39]	Agus 2016 [43]
CRESCENT	Lubbers 2016* [37]	
PRECISE	Douglas 2023 [2]	
Registerstudie	Jo 2023* [40]	
Registerstudie	Jørgensen 2017* [41]	

* Studien innehåller även hälsoekonomi

Inkluderade studier är utförda inom specialistvården. Deltagarnas genomsnittliga ålder varierade mellan 55 och 61 år och andelen kvinnor varierade mellan 43 och 55%. I samtliga studier är interventionen DT kranskärl (64-kanals-DT eller högre) och kontrollinterventionen är arbetsprov. I en del studier ingår även andra funktionella metoder [36, 40, 41] men för våra metaanalyser använder vi endast data för patienter som genomgått arbetsprov. I en studie exkluderas patienter med kalciumscore=0 [37].

Resultat för livskvalitet mättes med Duke Activity Status Index (DASI), Seattle Angina Questionnaire (SAQ) eller EQ-5D och redovisades i tre studier [37-39].

Tidshorisonten för uppskattning av hälsoekonomiska utfall varierade mellan 4 och 60 månader. För vår hälsoekonomiska sammanfattning använder vi endast data för arbetsprov från Mark 2016, men i Jørgensen 2017 och Lubbers 2016 delades inte data upp i kontrollgruppen och därför ingår 21% [Jørgensen, 2017] och 5% [Lubbers, 2016] individer som fått andra funktionella metoder.

För effektstudierna redovisades utfallsmåtten separat i alla studier utom PROMISE där resultatet består av ett kompositmått [36] (Tabell 3 nedan). Registerstudierna hade längsta uppföljningstid på 3,6 och 5,4 år [40, 41] medan RCT:erna hade kortare uppföljningstid på 2 år [36] och 1 år [37, 39]. Uppföljningstiderna bedömdes vara tillräckligt jämförbara för att väga ihop studiernas resultat med hjälp av metaanalyser. Data från RCT användes för att studera effekten på kort sikt och data från registerstudierna användes för att studera effekten på längre sikt.

Tabell 3. Utfallsmått (antal fall (prevalens i %)), uppmäta upp till 2 år

Utfall	CAPP		PROMISE		CRESCENT		Jørgensen		Jo	
	AP	DT	AP	DT	AP	DT	AP	DT	AP	DT
N=	250	250	497	489	108	239	53 744 [¶]	32 961	17 312	7864
Mortalitet (oavsett orsak)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-	-	2 (1,8%)	2 (0,8%)	2 131 (4,0%)	699 (2,1%)		
Mortalitet (kardiovaskulär)									62 (0,4%)	79 (1%)

Hjärtinfarkt	2* (0,8%)	1* (0,4%)	-	-	1 (0,9%)	1 (0,4%)	830 (1,5%)	259 (0,8%)	104 (0,6%)	53 (0,7%)
Instabil angina	3	1	-§	-§	1	1				
Stroke					1	0				
Prevalens av samtliga händelser	2,4%	1,2%	1,2%	2,3%	4,6%	1,7%	5,5%	2,9%	1%	1,7%

DT = DT kranskärl, AP = arbetsprov

* non-ST elevation myocardial infarction

- utfallen ingår i komposittmått men data för enskilda utfall rapporterades inte

§sjukhusinläggningar p.g.a. instabil angina

¶ Av dessa fick 42 659 (79%) arbetsprov och övriga genomgick andra funktionella tester.

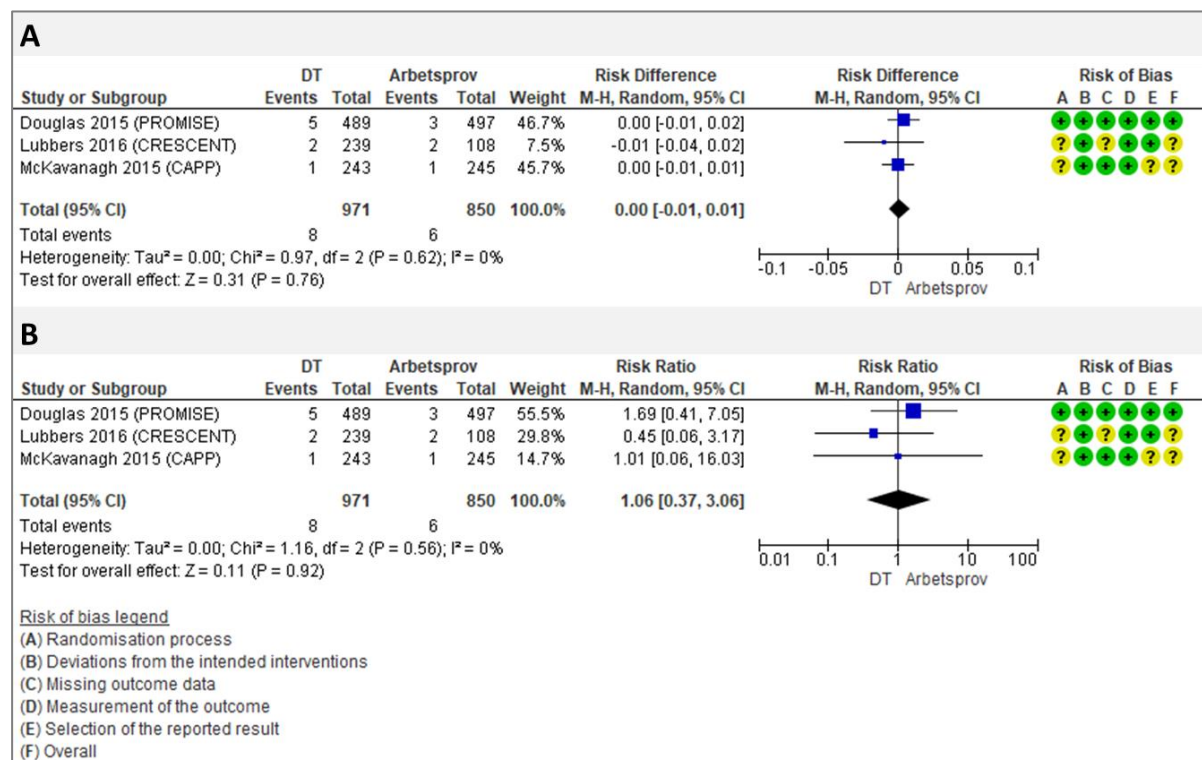
Sammanvägda resultat av effekter av DT kranskärl

Genom kontakt med huvudförfattare till PROMISE har vi fått data på det totala antalet händelser i arbetsprovgruppen. Antalet dödsfall och hjärtinfarkter uppskattades sedan genom att använda incidenskvoten för hela studiepopulationen (dvs kvoten av dödsfall och kvoten av hjärtinfarkt).

Mortalitet

Effekter på kort sikt (1–2 år)

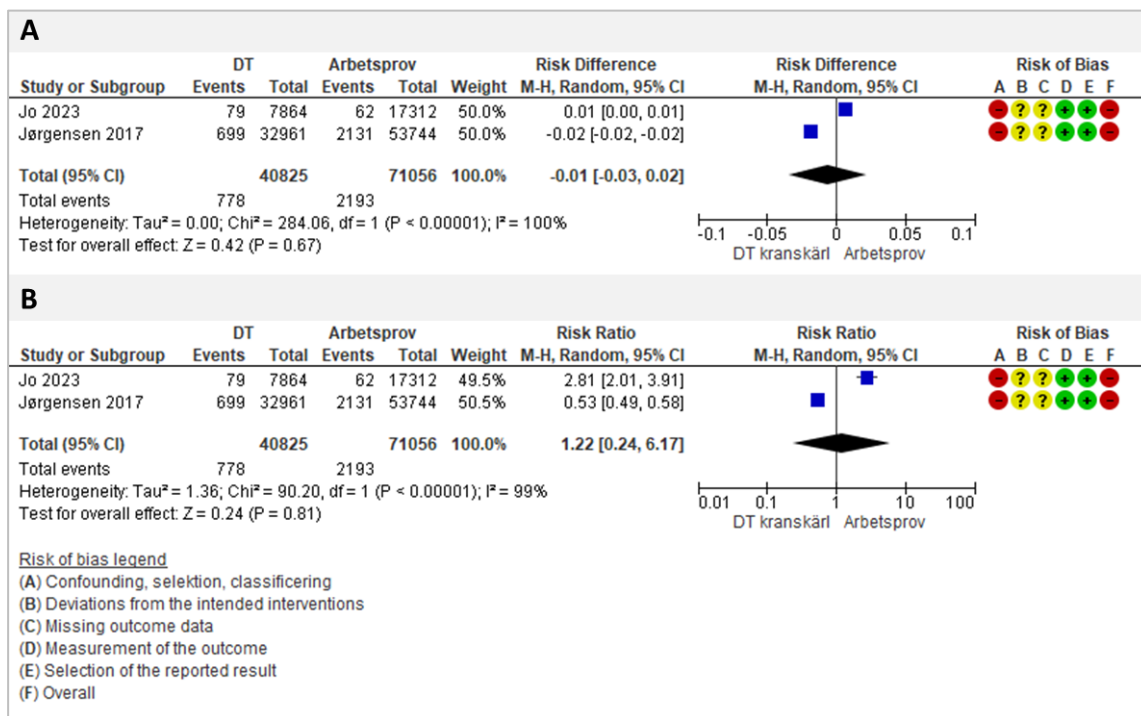
Metaanalysen byggde på 3 RCT:er med sammanlagt 1 833 patienter (Figur 9). Det sammanvägda resultatet för de tre RCT studierna visade inte någon statistiskt signifikant skillnad i dödlighet (RD 0,00 (95% KI, -0,01 till 0,01)). Det totala antalet dödsfall var lågt (0,8 %) vilket resulterar i ett brett konfidensintervall för de relativa effekterna (RR 1,06 (0,37 till 3,06)).



Figur 9. Metaanalys av RCT resultat för mortalitet. (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR)

Effekter på lång sikt (3,6 och 5,4 år)

För att undersöka effekten vid längre tids uppföljning har vi även vägt ihop resultat från registerstudierna. Resultatet av metaanalysen visar inte på någon statistiskt signifikant skillnad i mortalitet (RR 1,22 (95% KI, 0,24 till 6,17)) (Figur 10).

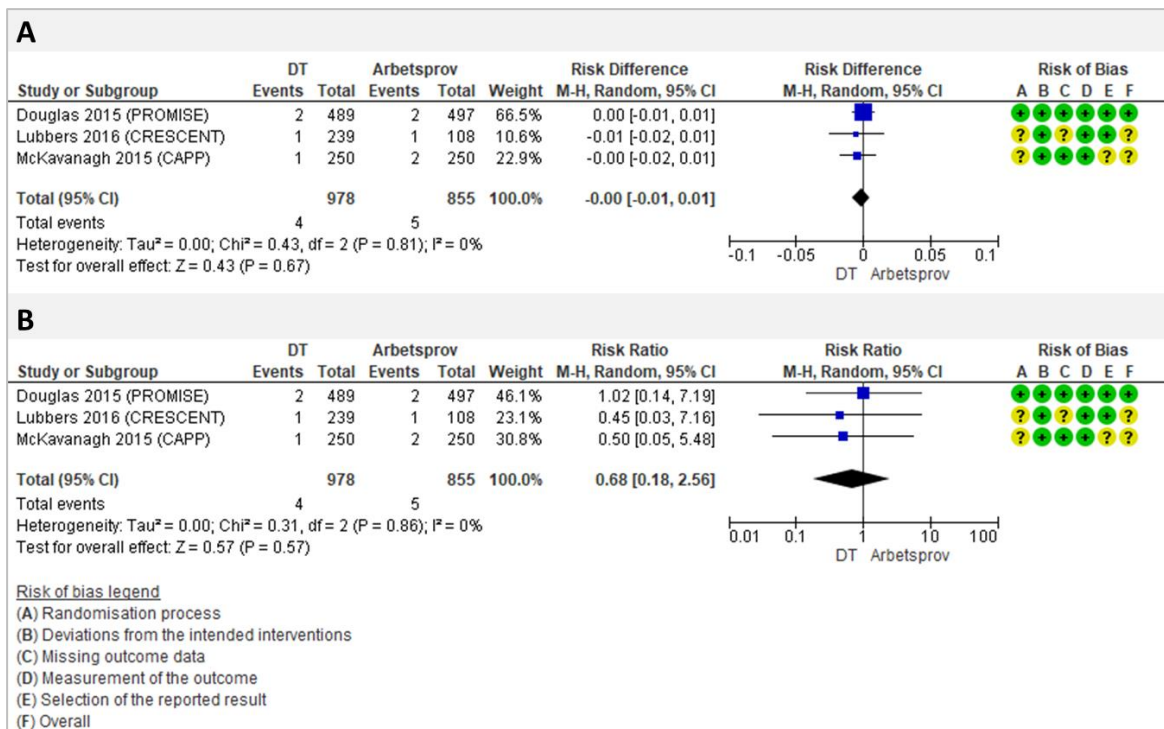


Figur 10. Metaanalys av registerstudiernas resultat för mortalitet. (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR)

Hjärtinfarkt

Effekter på kort sikt (1–2 år)

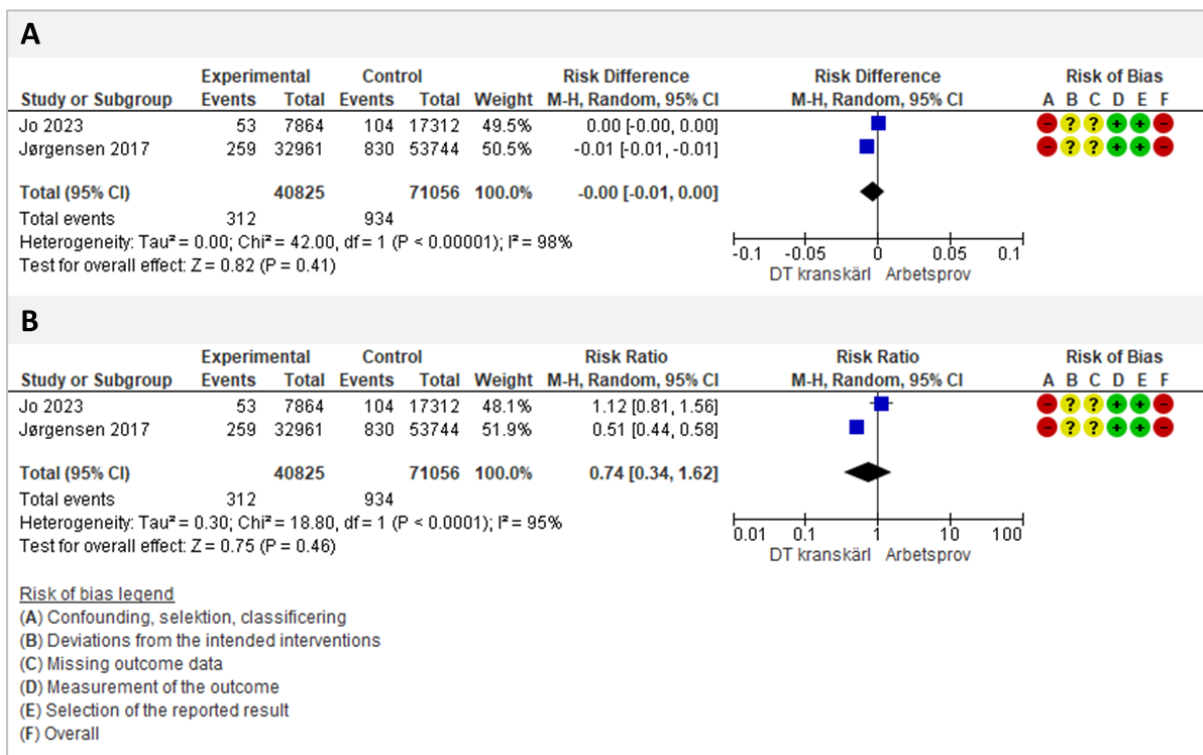
Metaanalysen byggde på 3 RCT:er med sammanlagt 1 833 patienter (Figur 11). Det sammanvägda resultatet påvisade inte någon statistiskt signifikant skillnad i hjärtinfarkt (RD 0,00 (95% KI, -0,01 till 0,01)). Det totala antalet hjärtinfarkter var lågt (0,5 %) vilket resulterar i ett brett konfidensintervall för de relativa effekterna (RR 0,68 (0,18 till 2,56)).



Figur 11. Metaanalys av RCT resultat för hjärtinfarkt. (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR).

Effekter på lång sikt (3,6 och 5,4 år)

På samma sätt visar sammanvägningen av resultaten från registerstudierna inte på någon statistiskt signifikant skillnad i antalet hjärtinfarkter (RD -0,004 (95% KI, -0,012 till 0,005)) vid längre tids uppföljning (Figur 12).

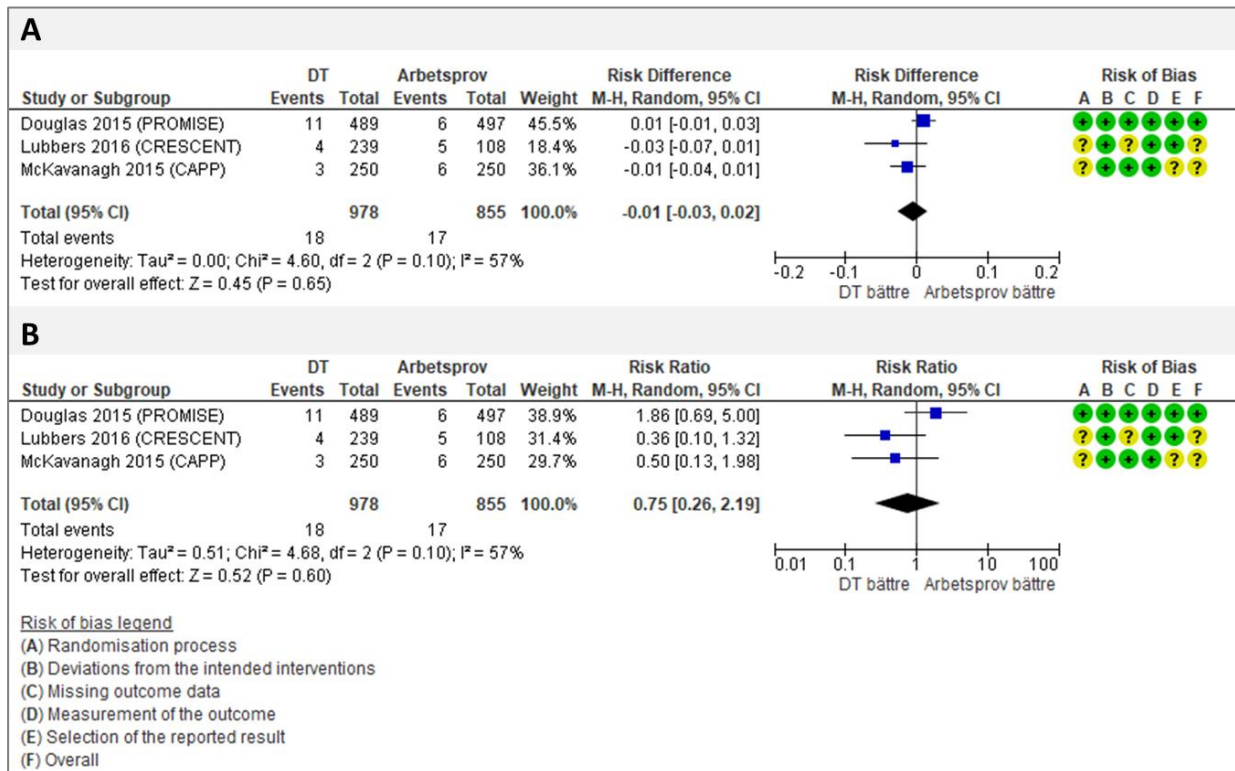


Figur 12. Metaanalys av registerstudiernas resultat för hjärtinfarkt. (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR).

Totala antal händelser

Effekter på kort sikt (1–2 år)

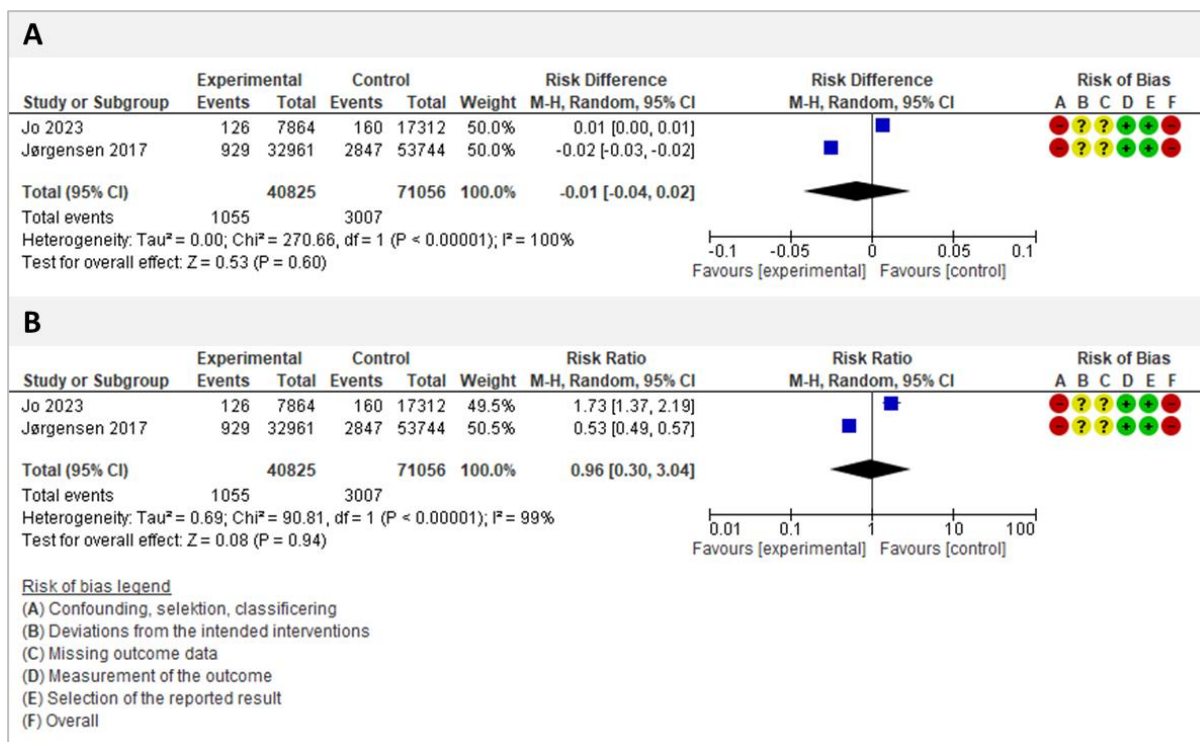
Prevalens av både mortalitet och hjärtinfarkt i ingående studier var låg. För att undersöka effekten på samtliga händelser har vi valt att räkna ihop dödsfall, hjärtinfarkter, fall av instabil angina och stroke till ett kompositmått av negativa kardiovaskulära händelser. Metaanalysen visar att det inte finns statistiskt signifikant skillnad i antalet händelser (RR 0,75 (95% KI, 0,26 till 2,19)) (Figur 13). I absoluta mått blir effekten RD -0,01 (95% KI, -0,03 till 0,02) vilket innebär att för varje 100 personer som undersöks med DT kranskärl undviker vi en händelse (från 3 färre till 2 fler händelser).



Figur 13. Metaanalys av RCT resultat för samtliga kardiovaskulära events. (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR). Data för PROMISE inhämtades genom kontakt med huvudförfattaren.

Effekter på lång sikt (3,6 och 5,4 år)

Det sammanvägda resultatet från registerstudierna visar inte på någon statistiskt signifikant skillnad i antalet händelser på längre sikt (Figur 14).



Figur 14. Metaanalys av registerstudiernas resultat för samtliga negativa kardiovaskulära händelser (dödlighet och hjärtinfarkt). (A) absoluta effektmått (riskskillnad, RD) och (B) relativt effektmått (riskkvot, RR).

Hälsorelaterad livskvalitet

Tre studier har undersökt effekten av DT kranskärl på livskvalitet [37-39]. Vi saknade tillräckligt med data för att kunna sammanväga resultaten. I PROMISE studien mättes utfallet hos 5985 deltagare som utgör ca 60% av samtliga personer som deltog i studien [38]. I studien har personer i kontrollgruppen genomgått olika funktionella tester där cirka 10% har fått arbetsprov. Data för sub-populationen som genomgått arbetsprov var inte särredovisad. Hos symtomatiska patienter med misstänkt CAD observerades en signifikant förbättring av symtom och livskvalitet under de första sex månaderna oavsett teststrategi (anatomisk/funktionell). En strategi med initiala anatomiska tester, jämfört med funktionstestning, gav dock inte någon ökad livskvalitet under två års uppföljning [38]. I CAPP studien mättes större förbättring i två komponenter av SAQ (angina stabilitet och QOL) i DT-armen än i arbetsprovsgruppen [39]. Samtidigt försvaras tolkning av dessa resultat på grund av obalanser vid baslinjen och av den kortare uppföljningstiden. Data från CAPP kunde inte användas på grund av bristande redovisning av resultat för livskvalitet. I CRESCENT studien mättes livskvalitet med hjälp av tre instrument; SAQ, EQ-VAS samt SF-36 [37]. Data för SAQ redovisades utan några mått på variabiliteten och därför inte kunde sammanvägas med data från PROMISE. För samtliga instrument påvisades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna [37] (Bilaga 3).

Bedömning av tillförlitlighet

En sammanfattning av resultat och dess tillförlitlighet redovisas i Tabell 4 nedan.

Tabell 4. Resultat till samtliga utfall och tillförlitlighet till dessa. Studierna är genomförda inom specialistvården och vi är intresserade av primärvårdspopulation. Trots detta har vi valt att inte göra avdrag för överförbarhet. Motivering är att patienterna i studierna har, om något, högre risk för kranskärlssjukdom

vilket ger oss anledning att tro att om effekten är snedvriden så är den förmodligen överskattad och skulle vara ännu mindre i en primärvårdpopulation som har lägre risk.

Utfall	N patienter (n studier)	Relativ effekt RR (95% KI)	Absolut effekt (95% KI)	Tillförlitlighet
Dödlighet	Upp till 2 års uppföljning			
	1 833 (3 RCT)	1,06 (0,37 till 3,06)	RD 0,00 (-0,01 till 0,01) Skillnad: 0 (10 färre till 10 fler) per 1000	⊕⊕⊕○ -1 precision ^a För patienter med låg sannolikhet för CAD har användning av DT kranskärl som initial test istället för arbetsprov troligen ingen betydelsefull effekt på dödligheten under de första 2 åren.
	3,6 till 5,4 års uppföljning			
	111 811 (2 NRSI)	1,22 (0,24 till 6,17)	RD -0,01 (-0,03 till 0,02) Skillnad: 10 färre (30 färre till 20 fler) per 1000	⊕○○○ -2 risk för bias ^b -2 precision ^c -1 samstämmighet ^d Det är oklart huruvida DT kranskärl påverkar risken för mortalitet vid längre tids uppföljning
Hjärtinfarkt	Upp till 2 års uppföljning			
	1 833 (3 RCT)	0,68 (0,18 till 2,56)	RD 0,00 (-0,01 till 0,01) Skillnad: 0 (10 färre till 10 fler) per 1000	⊕⊕⊕○ -1 precision ^e För patienter med låg sannolikhet för CAD har användning av DT kranskärl som initial test istället för arbetsprov troligen ingen betydelsefull effekt på hjärtinfarkt under de första 2 åren
	3,6 till 5,4 års uppföljning			
	111 811 (2 NRSI)	0,74 (0,34 till 1,62)	RD -0,004 (-0,012 till 0,005) Skillnad: 4 färre (12 färre till 5 fler) per 1000	⊕○○○ -2 risk för bias ^b -1 precision ^e -1 samstämmighet ^d Det är oklart huruvida DT kranskärl påverkar risken för hjärtinfarkt vid längre tids uppföljning
Negativa kardiovaskulära händelser*	1 833 (3 RCT)	0,75 (0,26 till 2,19)	RD -0,01 (-0,03 till 0,02) Skillnad: 10 färre (30 färre till 20 fler) per 1000	⊕⊕○○ -2 precision ^f För patienter med låg sannolikhet för CAD har användning av DT kranskärl som initial test istället för arbetsprov möjligen ingen betydelsefull effekt på kardiovaskulära händelse under de första 2 åren
QoL	6332 (2 RCT, PROMISE)		EQoL-VAS 1 år	⊕○○○ -2 risk för bias ^g -1 överförbarhet ^h

och CRESCENT)	MD -3,10 (-7,81 till 1,61)	Det är oklart huruvida patienters livskvalitet påverkas om DT kranskärl används istället för arbetsprov som initialt test för patienter med låg sannolikhet för CAD
	SAQ-QoL 2 år MD -0,20 (-1,33 till 0,93)	

NRSI = icke randomiserad studie, QoL = livskvalitet, RR = Riskkvot, RD = riskdifferens, SAQ = Seattle Angina Questionnaire

*Kardiovaskulära händelser omfattar dödlighet, hjärtinfarkt, instabil angina och stroke.

^a Avdrag (-1) för precision eftersom undre och övre gränserna av konfidensintervallet för den absoluta effekten tangerar antagen betydelsefull förändring i mortalitet (1% ökning eller minskning).

^b Avdrag (-2) för risk för bias på grund av brister i studierna vad gäller confounding och selektion av patienter.

^c Avdrag (-2) för precision eftersom undre och övre gränserna av konfidensintervallet korsar antagen betydelsefull förändring i mortalitet (1% ökning och minskning).

^d Avdrag för samstämmighet eftersom resultaten visar både positiv och negativ effekt.

^e Avdrag (-1) för precision eftersom undre och/eller övre gränserna av konfidensintervallet för den absoluta effekten tangerar antagen betydelsefull förändring i hjärtinfarkt (1% ökning eller minskning).

^f Avdrag (-2) för precision eftersom undre och övre gränserna av konfidensintervallet korsar antagen betydelsefull ökning och minskning i AE.

^g Avdrag (-2) för risk för bias eftersom studier inte var blindade vilket kan påverka patientrapporterat utfall samt mycket bristfällig redovisning av resultaten.

^h Avdrag (-1) för överförbarhet då det endast är en liten del av kontrollgruppen som undersöktes med arbetsprov, de flesta har fått andra funktionella metoder

Resultat gällande hälsoekonomi

Samtidigt som metaanalysen på effekter visar på att DT kranskärl troligtvis inte har en betydelsefull effekt på kardiovaskulära händelser på kort sikt vid den aktuella baslinjerisken, kan användning av DT kranskärl i jämförelse med arbetsprov leda till färre/ fler individer som genomgår ytterligare undersökningar eller opereras, vilket kan ha en inverkan på individens livskvalitet och kosta olika mycket.

Resurskonsumtion

Gällande resurskonsumtion visade de inkluderade studierna att en majoritet av individer som genomgår en diagnostisk undersökning inte gör fler undersökningar eller får någon intervention som relaterar till kranskärlssjukdom efter den diagnostiska undersökningen. Bland den minoritet som gjorde fler undersökningar, visade tre av studierna [37, 41, 43] på mer frekvent användning av icke-invasiva diagnostiska undersökningar efter arbetsprov i relation till DT kranskärl, såsom myokardskintigrafi. Däremot visade tre av studierna [37, 41, 42] på högre frekvens av invasiv diagnosticering (kateterisering) efter DT kranskärl. Bland den minoritet som fick invasiv intervention visade samtliga av de fem studierna på att DT kranskärl i större utsträckning leder till mer frekvent användning av revaskularisering som behandling vid CAD-diagnos.

Kostnader

Gällande kostnader visade två av studierna som undersökte nettokostnader [41, 42] att DT kranskärl kostade mer än arbetsprov i och med fler invasiva interventioner efter DT kranskärl, medan en av studierna visade att nettokostnaderna var högre för arbetsprov än DT kranskärl på grund av fler icke-invasiva undersökningar [37].

Kostnadseffektivitet

Agus 2016 undersökte kostnadseffektiviteten av DT i relation till arbetsprov vid misstänkt CAD [43]. I studien satte man livskvalitet upp till ett år efter diagnostiken i relation till kostnader, men fann inga signifikanta skillnader. Författarna gjorde en bootstrap-analys där man tog hänsyn till hela konfidensintervallet, och inte bara medelvärdet i livskvalitet och kostnader. Utifrån denna analys, där en majoritet av datapunkterna visade på positiva effekter för DT i relation till arbetsprov, visade resultaten en sannolikhet på 83% att DT kranskärl var kostnadseffektivt, speciellt för individer med lägre risk för kronisk kranskärlssjukdom. Något som skiljer samtliga kostnadsstudier åt i relation till svenska förhållanden är skillnaden i kostnad mellan undersökningarna. I Region Stockholm kostar DT kranskärl cirka 8 gånger så mycket som arbetsprov, medan man i studierna som maximalt hade en 2,75 gånger så hög kostnad för DT kranskärl som för arbetsprov. Vår bedömning är att vid svenska kostnadsskillnader skulle DT kranskärl troligtvis inte anses vara kostnadseffektivt om dessa applicerats i den kostnadseffektivitetsstudie som ingått i sammanställningen [43]. Eftersom bara en fullständig hälsoekonomisk analys av relevans identifierades, bedöms kostnadseffektiviteten i en svensk kontext som oklar. Långtidseffekter rörande hälsa och kostnader anses kunna ha en stor inverkan på resultaten, vilka inte har undersökts i studierna i denna litteraturgenomgång.

Tabell 5. Resultat avseende nettokostnader och kostnadseffektivitet av DT kranskärl jämfört med arbetsprov

Författare, år, land	Design	Resultat	Kommentar
Agus 2016, Nordirland CAPP [43]	Piggy-back studie* på RCT som analyserar kostnads-effektivitet	DT kranskärl är den dominerande strategin med en sannolikhet på 83% att vara kostnadseffektiv vid en betalningsvilja på £20 000 per QALY. Dock fanns inga signifikanta skillnader i kostnader och livskvalitet (EQ-5D).	DT kranskärl visade en sannolikhet på 96% för att vara kostnadseffektiv bland patienter med en sannolikhet för CAD på <30%.
Jørgensen 2017, Danmark [41]	Register-studie	<ul style="list-style-type: none"> - Färre fick intervention under 120 dagar efter arbetsprov (10%) än efter DT kranskärl (15%) - Högre sjukvårdskostnader efterföljande 120 dagar för DT- kranskärl - 80% i båda studiegrupperna hade ingen ytterligare diagnostisk undersökning inom 120 dagar. 	Studiegruppen där arbetsprov ingick omfattade också personer som gjort funktionellt test med myokardskintigrafi (21%). Resterande 79% var arbetsprov. Totalt omfattade gruppen över 53 000 personer.
Mark 2016, USA PROMISE [42]	Piggy-back studie på RCT som analyserar nettokostnad	<ul style="list-style-type: none"> - Färre fick revaskularisering och kateterisering under 90 dagar efter arbetsprov (3% respektive 8%) än efter DT kranskärl (6% respektive 12%) - Högre sjukvårdskostnader efterföljande 25 månader för DT kranskärl (1731 US dollar netto) 	Vid analyser för hela gruppen, där kontrollgruppen även bestod av individer som gjort funktionellt test, visade att lägre risk för CAD var associerat med lägre kostnader för DT - kranskärl i relation till funktionella tester.
Lubbers 2016, Nederländerna CRESCENT [37]	Piggy-back studie på RCT som analyserar nettokostnad	<ul style="list-style-type: none"> - Inga signifikanta skillnader i hälsovinster (EQ-5D) mellan grupperna efter 1 år - Signifikant fler individer genomgick andra undersökningar inom ett år efter arbetsprov (53%) i relation till DT kranskärl (25%) - Högre sjukvårdskostnader totalt 	Studiegruppen där arbetsprov ingick omfattade också personer som gjort andra funktionella tester (5%).

		för arbetsprov (440 euro) i relation till DT kranskärl (329 euro)	
Jo 2023, Sydkorea [40]	Registerstudie	- Signifikant fler individer gjorde en revaskularisering efter DT kranskärl (7%) i relation till arbetsprov (5,4%)	Inga kostnader beräknades i studien, enbart begränsad resurskonsumtion i form av påföljande interventioner

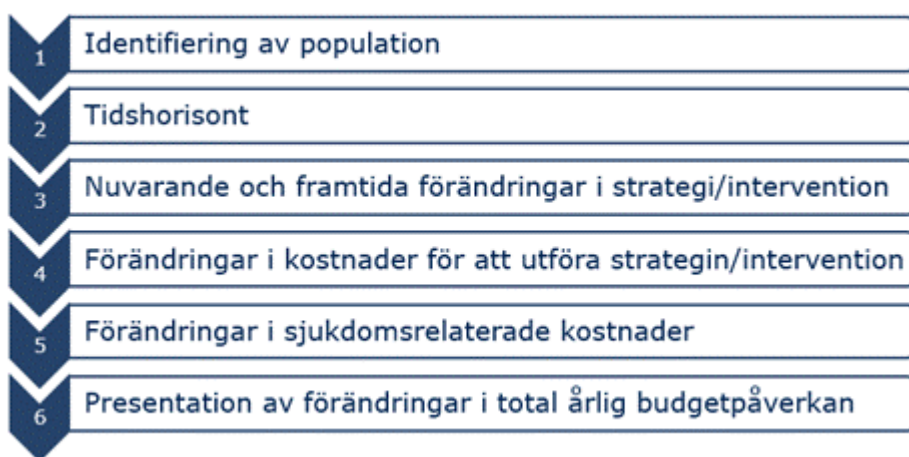
*Piggy-back betyder att kostnadseffektivitetsstudien genomfördes på data inhämtat från en RCT-studie

Resultat – Budgetpåverkansanalys

I det här kapitlet redovisas resultat för frågeställning 4:

4. Hur skulle budgeten för Region Stockholm påverkas av att arbetsprov fasas ut och ersätts med DT kranskärl?

Budgetpåverkansanalysen syftar till att jämföra nuläget med alternativa lägen där arbetsproven helt eller delvis ersätts med DT kranskärl. Budgetpåverkansanalysen följer fem av sex steg som rekommenderas vid analys av budgetpåverkan [44], vilka illustreras i Figur 15 nedan.



Figur 15. Budgetpåverkansanalys sex steg

Patientpopulation

Populationen som ligger till grund för analysen är patienter som sökt vård inom husläkarverksamhet utifrån bröstsmärta och misstänkt kronisk kranskärlssjukdom, och som vidare remitterats till arbetsprov. År 2022 bestod denna population av 19 893 patienter i Region Stockholm. Patientpopulationen är identifierad via en summering av patienter identifierade via KVÅ-koder och fakturaunderlag från medicinsk diagnostik (FUMS). Enligt KVÅ-kod (300 husläkarverksamhet) uppgick antalet patienter som genomgick arbetsprov år 2022 till 359 personer. Baserat på FUMS var antalet 19 534 patienter (300 husläkarverksamhet). En majoritet av patienterna genomgår arbetsprov inom vårdval klinisk fysiologi och inte på vårdcentralen, därav att de återfinns i FUMS-rapporteringen. Definition av population och datauttag har gjorts i samarbete med HSF.

Tidshorisont

Patientpopulationen är de som i dagsläget genomgår arbetsprov som undersökning vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom under ett års tid (alternativt 3 år i en beräkning). Detta för att beräkna en årlig budgetpåverkan. Det har samtidigt antagits att patientpopulationen är konstant gentemot antalet och fördelningen år 2022. Budgetpåverkan är presenterad för år 2024 för olika variationer på andelen individer som remitteras till arbetsprov, specialistläkare eller DT kranskärl under ett år, samt ett scenario där övergången sker gradvis under tre år (mellan år 2024–2026).

Utgångsläge

Patienter som uppsöker primärvård med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom remitteras i de flesta fall i dagsläget till arbetsprov hos upphandlade leverantörer för medicinsk diagnostik. I dagsläget remitteras knappa 20 000 individer till arbetsprov på remiss från husläkarmottagningar.

I vissa fall är arbetsprovet inte konklusivt och vidare bedömning kan krävas, antingen via annan undersökning som exempelvis stress-eko, alternativt remiss till specialist. I budgetpåverkansanalysen har alla patienter som remitterats till arbetsprov endast beräknats ha kostnaden för denna undersökning. Det är dock troligt att vissa patienter remitterats vidare till andra undersökningar efter arbetsprov, varför den totala kostnaden troligtvis är underskattad.

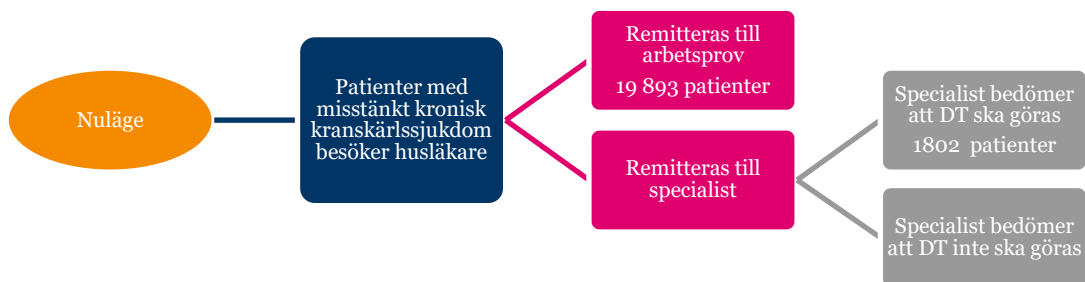
För patienter som initialt bedöms vara högrisk eller av annan anledning bör undersökas vidare efter ett arbetsprov kan remiss till specialist skickas och därefter görs bedömning om lämplig undersökning. Dessa undersökningar inkluderar exempelvis DT kranskärl, hjärtskintigrafi, kranskärlsröntgen eller ultraljud. De som remitteras till specialist för misstänkt ischemisk hjärtsjukdom (IHD)¹ och sedan genomgår en DT kranskärl uppgick år 2022 till 1802 individer i Region Stockholm. Detta baseras på det totala antalet 2949 utförda DT kranskärl varav 61,1 procent utförs på grund av misstänkt ischemisk hjärtsjukdom. En uppskattning av fördelningen mellan sjukhusen i Region Stockholm ses i Tabell 6. Uppskattningen baseras på utförda DT kranskärl på respektive sjukhus multiplicerat med 61,1 procent som utfört DT kranskärl med misstänkt ischemisk hjärtsjukdom (SWEDHEART).

Tabell 6. Översikt av antal undersökningar med DT kranskärl inom Region Stockholm, Källa: SWEDHEART

	Totalt antal DT kranskärl	Uppskattat antal DT kranskärl vid misstänkt IHD
Totalt antal DT kranskärl	2949	1802
Karolinska sjukhuset	1102	673
Danderyds sjukhus	1054	644
Södersjukhuset	466	285
S:t Görans sjukhus	263	161
Ersta sjukhus	64	39

Övriga remisser, samt hur många patienter som inte bedöms behöva en diagnostisk undersökning eller genomgår andra undersökningar efter besök hos antingen primärvården eller specialist är inte känt för denna analys men antas inte förändras i framtiden generellt och påverkas därmed inte av potentiella förändringar i remittering till DT kranskärl. De patienter som genomgår andra undersökningar har ofta speciella indikationer på varför de bör utredas med dessa metoder (patienter med hög risk) och ingår därför inte i den patientgrupp som i dagsläget utreds med arbetsprov, enligt sakkunnig. Vårdkedjan i nuläget presenteras i Figur 16 nedan.

¹ Andra anledningar för remiss till DT-kranskärl kan exempelvis vara före kirurgi, undersökning av hjärtklaff eller i forskningssyfte.

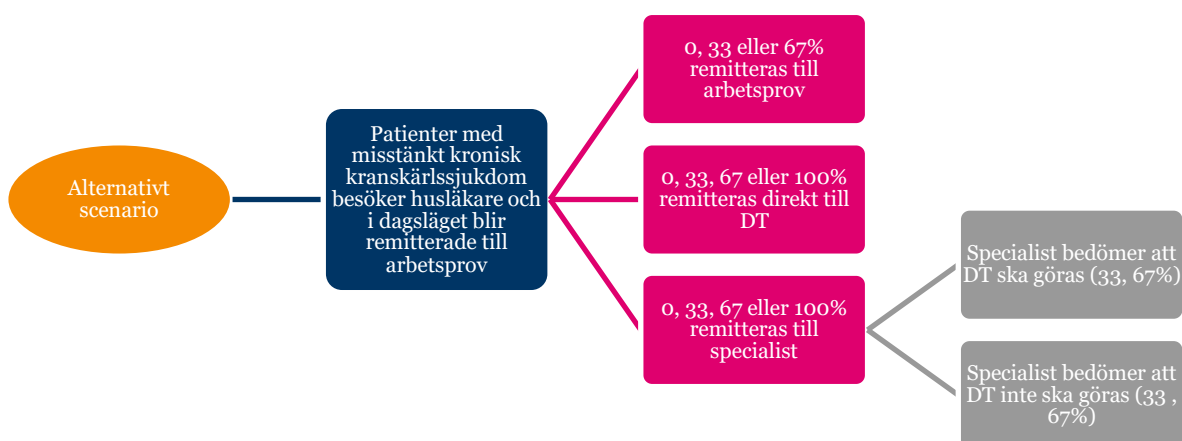


Figur 16. Vårdkedja i nuläget

Förändring (alternativt scenario)

Analysen utgår ifrån en förändrad handläggning och utredning av patienter med misstänkt kronisk kranskärslsjukdom i Region Stockholm. Förändringen innebär att husläkare direkt kan remittera patienter till DT kranskärsl, vilket i nuläget inte sker. För att jämförelsen ska vara möjlig har följande antaganden gjorts: de patienter som i dagsläget inte genomgår en diagnostisk undersökning efter besök hos husläkare eller specialist tas inte med i beräkningen. Handläggningen av patienter som i dagsläget blir utredda med DT kranskärsl bedöms inte förändras vid ökat användande av DT kranskärsl och leder därför inte till någon ändring i kostnader. Det kan dock ske en viss kostnadsbesparing genom färre antal specialistbesök om de direkt-remitteras, vilket inte har tagits hänsyn till i analysen. Ingen förändring sker heller för de patienter som i dagsläget remitteras till andra undersökningar än DT kranskärsl eller arbetsprov.

För att uppskatta kostnadsförändringen i och med att arbetsprov helt eller delvis ersätts av DT kranskärsl har olika scenarion tagits fram. Då en 100 procentig övergång mellan de två diagnostiska metoderna troligtvis inte kommer att ske representerar de olika scenarierna en gradvis förändring. I varje scenario är andelen som övergår från arbetsprov till DT kranskärsl antagna till 0, 33, 67, 100 procent. Övriga remissalternativ varierar också med dessa andelar. Av de patienter som antas remitteras till specialist antas vidare en minoritet (33 procent) eller en majoritet (67 procent) remitteras därifrån till DT kranskärsl, övriga patienter remitteras till annan undersökning alternativt frias. De andelar och antal patienter som går över från arbetsprov till specialist/direkt till DT kranskärsl i de olika scenarierna är framtagna i samråd med sakkunniga, och presenteras i Figur 17 och Tabell 7 nedan.



Figur 17. Vårdkedja över alternativt scenario

Tabell 7. Översikt av scenarier och antal DT kranskärlsundersökningar i respektive utfall.

Alternativ	Totalt vid 33% remittering till DT från specialist*	Totalt vid 67% remittering till DT från specialist*	Varav direkt-remitterad till DT kranskärl
Nuläge: 100% arbetsprov	0	0	0
67% arbetsprov, 33% DT	6565	6565	6565
67% arbetsprov, 33% specialist	2166	4398	0
33% arbetsprov, 33% DT, 33% specialist	8731	10 963	6565
33% arbetsprov, 67% DT	13 328	13 328	13 328
33% arbetsprov, 67% specialist	4398	8930	0
67% DT, 33% specialist	15 495	17 726	13 328
67% specialist, 33% DT	10 963	15 495	6565
100% specialist	6565	13 328	0
100% DT	19 893	19 893	19 893

DT = DT kranskärl

* Totalt vid 33 respektive 67 procent är summan av de som direkt-remitterats till DT kranskärl och de som remitterats efter besök hos specialist.

Då en implementering av förnyat arbetssätt tar tid och realistiskt inte sker direkt har ytterligare en beräkning gjorts utifrån en linjär övergång från arbetsprov till DT kranskärl under en treårs period. Det betyder att en tredjedel av de som idag genomgår arbetsprov går över till DT kranskärl årligen. Efter tre år har alla patienter övergått till DT kranskärl. Detta presenteras i Tabell 8 nedan.

Tabell 8. Antal patienter som går över från arbetsprov till DT kranskärl över en 3-årsperiod

	År 1	År 2	År 3	År 4 och framåt
Antal arbetsprov	13,328	6,565	0	0
Antal DT kranskärl	6,565	13,328	19,893	19,893

Eventuellt kan också arbetsprov till viss del komma att fasas ut och patienter "skickas hem", snarare än att remittera dem till DT kranskärl. En ytterligare beräkning har därför gjorts, där en viss andel av patienterna inte får någon undersökning alls. Antal DT kranskärl för två sådana alternativ presenteras i Tabell 9.

Tabell 9: Alternativ scenario där 33 eller 67 procent remitteras till DT och resterande patienter skickas hem

Alternativ	Antal DT
A: 33% till DT kranskärl, 67% ingen undersökning	6 565
B: 67% till DT kranskärl, 33% ingen undersökning	13 328

Även kapacitetsparametrar är inräknade i analyserna. Enligt uppskattningar från RPO medicinsk diagnostik (Danderyds sjukhus) bedöms tre sköterskor vara optimalt för flödet vid en DT kranskärl, men minst två behövs för utförandet. RPO medicinsk diagnostik har vidare bedömt att antal DT kranskärl som kan utföras per apparatur och skötersketeam per dag kan variera mellan 8–16. I regionen är de DT-apparaturer som finns redan fullt belastade och det antas att ny apparatur behövs köpas in för att utökad andelen DT kranskärl vid misstänkt CAD.

DT kranskärl som utredning vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom sker främst planerat via remiss, varpå antal dagar som en datortomografi kan genomföras på är uppskattat till 252 dagar. Detta motsvarar genomsnittligt antal arbetsdagar per år [45].

Kostnader för nuvarande scenario och alternativt scenario

För att diagnosticera majoriteten av patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjuk i nuläget krävs ett besök hos husläkare, samt kostnaden för arbetsprov. För en mindre andel av patienterna som remitteras till specialist tillkommer kostnader för det besöket, samt den efterföljande diagnostiken. De totala kostnaderna för övriga undersökningar i det nya scenariot antas vara samma som i nuläget då förändring i antal som remitteras vidare från specialist till annan undersökning än DT kranskärl inte bedöms förändras. Kostnaden för att genomföra ett arbetsprov är 1 210 kronor år 2023 (prislista klinisk fysiologi). Baserat på prislister för medicinsk diagnostik antas kostnaden för genomförandet av en DT kranskärl med och utan kontrastvara 11 065 kronor (Danderyds sjukhus prislista för medicinsk radiologi, 2023). År 2022 beräknades den totala kostnaden för att utföra arbetsprov vara 24 miljoner kronor, baserat på antal individer och kostnad per arbetsprov. Kostnad per datortomograf är 17,5 MSEK i grundanalysen. I känslighetsanalysen varierar kostnaden mellan 10 och 25 MSEK per apparatur. I priset för apparaturen ingår inte eventuell ut/ombyggnad för plats, strålsäker bur med mera.

Avgränsningar

Analysen har avgränsats till att exkludera eventuella följdkostnader relaterade till diagnostik med arbetsprov eller DT kranskärl, såsom annan diagnostik eller intervention. Denna avgränsning har gjorts då tillförlitligt underlag gällande andel individer som gör efterföljande diagnostik och interventioner i Region Stockholm inte finns tillgängligt.

Känslighetsanalyser

Intervallen på antal undersökningar som kan göras dagligen samt kostnaden för inköp av apparatur har använts för att utföra känslighetsanalyser. Intervallen är uppskattade av RPO medicinsk diagnostik. Känslighetsanalysen görs för att fånga osäkerheten i uppskattningarna av antalet undersökningar som kan göras per dag samt kostnad för inköp av apparatur. Priset per undersökning kan även komma att minska vid eventuell upphandling om DT kranskärl används i stor utsträckning och därför inkluderas även det i känslighetsanalysen. Resultaten av känslighetsanalysen visar således på det mest respektive minst kostsamma och alternativen där emellan. Tabell 10 visar variabler för känslighetsanalyserna.

Tabell 10. Variabler för känslighetsanalys

	Grundanalys	Känslighetsanalys
Antal utförda undersökningar per apparatur och dag:	12 stycken	8 stycken 16 stycken
Kostnad för inköp av apparatur:	17,5 MSEK	10 MSEK 25 MSEK
Kostnad för DT kranskärlsundersökning	11 065 SEK	9 959 SEK (90 %) 8 852 SEK (80 %) 7 746 SEK (70 %) 6 639 SEK (60 %) 5 533 SEK (50 %) 4 426 SEK (40 %) 3 320 SEK (30 %) 2 213 SEK (20 %) 1 107 SEK (10 %)

Budgetpåverkan

Nuläget kostar 44 miljoner kronor

I nuläget, där 19,839 undersökningar med arbetsprov genomförs årligen i Region Stockholm, och 1,802 DT kranskärl genomförs vid misstänkt IHD, resulterat det i en kostnad om 44 miljoner kronor. I tabell 11 nedan visas kostnaderna mer detaljerat.

Tabell 11. Kostnad i nuläget för arbetsprov och DT kranskärl vid misstänkt ischemisk hjärtsjukdom

Undersökning	Antal	Kostnad
Arbetsprov	19 893	24 070 530 kr
DT kranskärl	1 802	19 937 349 kr
Totalt		44 007 879 kr

Undersökningskostnaderna uppgår till 196 miljoner extra

Om alla patienter som idag direkt-remitteras till arbetsprov skulle direkt-remitteras till DT kranskärl under år 2024 skulle kostnaden uppgå till 220 miljoner kronor. Det innebär en årlig kostnadsökning på 196 miljoner kronor för att utföra undersökningarna om DT kranskärl till 100% ersätter arbetsprov.

Kostnaden för övriga scenarion där färre än 100% av individerna som idag genomgår arbetsprov skulle remitteras direkt till DT kranskärl, eller via specialist, presenteras i Tabell 12 nedan. Om 33 procent fortsätter att undersökas med arbetsprov samtidigt som resterande 67 procent övergår till undersökning med DT kranskärl uppgår nettokostnaden för undersökningar till 131 miljoner kronor.

Tabell 12. Nettokostnad (ökade kostnader) år 2024 – enbart undersökningskostnader, i miljoner kronor.

Möjliga alternativ	Majoritet till DT efter specialistbesök, 67%) i MSEK	Minoritet till DT efter specialistbesök, 33%) i MSEK
100% arbetsprov		Nuläget
67% arbetsprov, 33% DT		65
67% arbetsprov, 33% specialist	59	35
33% arbetsprov, 33% DT, 33% specialist	124	99
33% arbetsprov, 67% DT		131
33% arbetsprov, 67% specialist	121	70
67% DT, 33% specialist	191	166
67% specialist, 33% DT	185	135
100% specialist	180	105
100% DT		196

DT = DT kranskärl

Sju nya DT-apparater behövs

Utöver undersökningskostnaden med DT kranskärl tillkommer kostnaden för apparatur. Om samtliga 19 893 patienter skulle övergå till DT kranskärl skulle således 79 undersökningar per dag utföras under årets 252 arbetsdagar [45]. Om 12 undersökningar kan ske per apparatur och dag skulle detta i sin tur leda till att det krävs 7 DT-apparaturer för att fylla behovet av undersökningar år 2024. Se känslighetsanalys för respektive utfall (1–10) Tabell 4.1 i Bilaga 4.

Inköp av apparatur uppgår till 115 miljoner kronor

Om alla patienter skulle direkt-remitteras till DT kranskärl under år 2024 skulle detta medföra en kostnad på 115 miljoner kronor för inköp av apparatur. Antalet DT-apparatur som krävs har beräknats utifrån antalet möjliga undersökningar per dag och en genomsnittskostnad per apparatur på 17,5 miljoner kronor.

Kostnaden för inköp av apparatur i övriga scenarion där färre än 100% av individerna som idag genomgår arbetsprov skulle remitteras direkt till DT kranskärl, eller via specialist, presenteras i Tabell 13 nedan. Om 33 procent fortsätter att undersökas med arbetsprov samtidigt som resterande 67 procent övergår till undersökning med DT kranskärl uppgår totalkostnaden för apparatur till 77 miljoner kronor. Den totala inköpskostnaden för apparatur varierar mellan 13 miljoner kronor och 115 miljoner kronor beroende på scenario.

Känslighetsanalyser av apparaturkostnaden för samtliga scenarion (1–10) baserat på antal undersökningar per dag och styckkostnad ses i Tabell 4.2 i Bilaga 4. Övriga kostnader som sannolikt tillkommer men som inte är inkluderade i beräkningarna är kringkostnader för apparaturen så som strålsäker bur och lokalkostnader.

Tabell 13. Kostnad för inköp av datortomografi-apparatur (grundanalys), i miljoner kronor.

Möjliga alternativ	Majoritet till DT efter specialistbesök, 67%) i MSEK	Minoritet till DT efter specialistbesök, 33%) i MSEK
100% arbetsprov		0
67% arbetsprov, 33% DT		38
67% arbetsprov, 33% specialist	26	13
33% arbetsprov, 33% DT, 33% specialist	63	51
33% arbetsprov, 67% DT		77
33% arbetsprov, 67% specialist	52	26
67% DT, 33% specialist	103	90
67% specialist, 33% DT	90	63
100% specialist	77	38
100% DT		115

DT= DT kranskärl

Stegvis övergång till DT kranskärl över 3 år kostar drygt 500 miljoner kronor totalt

För att spegla en eventuell övergång från arbetsprov till DT kranskärl över tid presenteras nedan ett scenario där en linjär ökning av antalet DT kranskärl sker över tre år. Under år 1 antas en tredjedel av nuvarande population gått över till DT kranskärl, under år två motsvarar andelen DT

kranskärl två tredjedelar och år tre antas hundra procent av alla arbetsprov ha ersatts med DT kranskärl. Över tre år uppgår totalkostnaden för undersökning och apparatur till 507 miljoner kronor, se tabell 14.

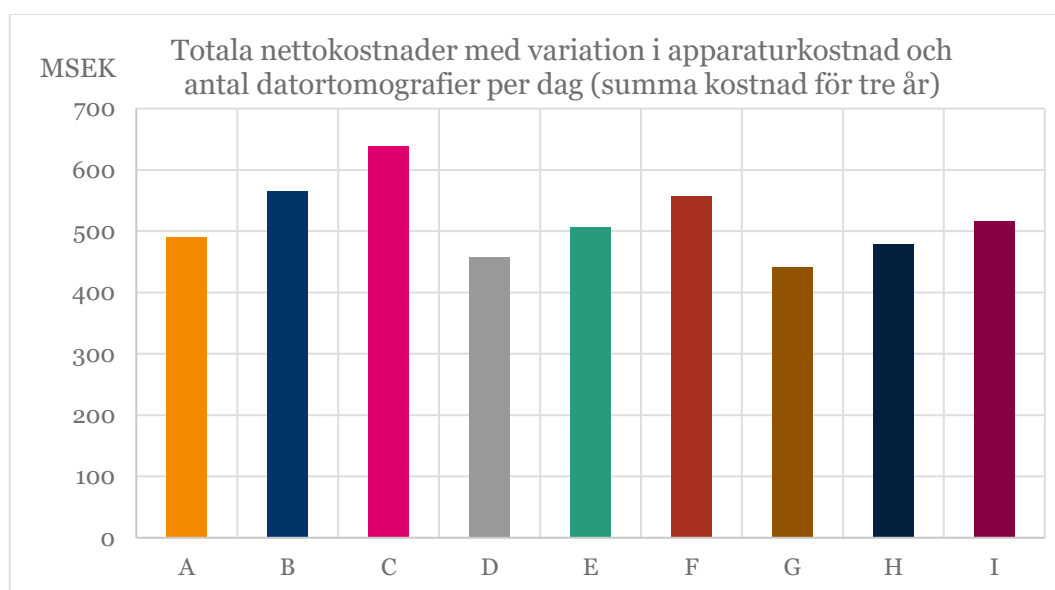
Tabell 14. Kostnader för DT kranskärl i scenarion med stegvis övergång under 3 år, i miljoner kronor.

	År 1	År 2	År 3	Summa 3 år	År 4 och framåt
Antal arbetsprov	13,328	6,565	0		0
Antal DT kranskärl	6,565	13,328	19,893		19,893
Kostnad för apparatur (MSEK)	38	39	38	115	0
Nettokostnad totalt (MSEK)	103	171	234	507	196

I detta scenario kommer nettokostnaden från och med år fyra och framåt bestå av enbart undersökningskostnader. Nettokostnaden för undersökningar i grundanalysen uppgår till 196 miljoner kronor.

Totala kostnader kan variera mellan 87–126% i relation till grundanalysen

För att fånga hur osäkerheten kring vissa variabler i analysen påverkar resultaten varierades antal möjliga datortomografier per dag samt kostnaden för apparatur. Nettokostnaden, vilken består de ytterligare kostnader som krävs för att genomföra övergången från arbetsprov till DT kranskärl, presenteras i Figur 18 nedan.



Figur 18. Känslighetsanalys 3-årigt scenario med variation i kostnad per DT-apparat och antal DT som kan genomföras per dag (i MSEK). A: 10 miljoner och 8 DT/dag, B: 17,5 miljoner och 8 DT/dag, C: 25 miljoner och 8 DT/dag, D: 10 miljoner och 12 DT/dag, E: 17,5 miljoner och 12 DT/dag, F: 25 miljoner och 12 DT/dag, G: 10 miljoner och 16 DT/dag, H: 17,5 miljoner och 16 DT/dag, I: 25 miljoner och 16 DT/dag

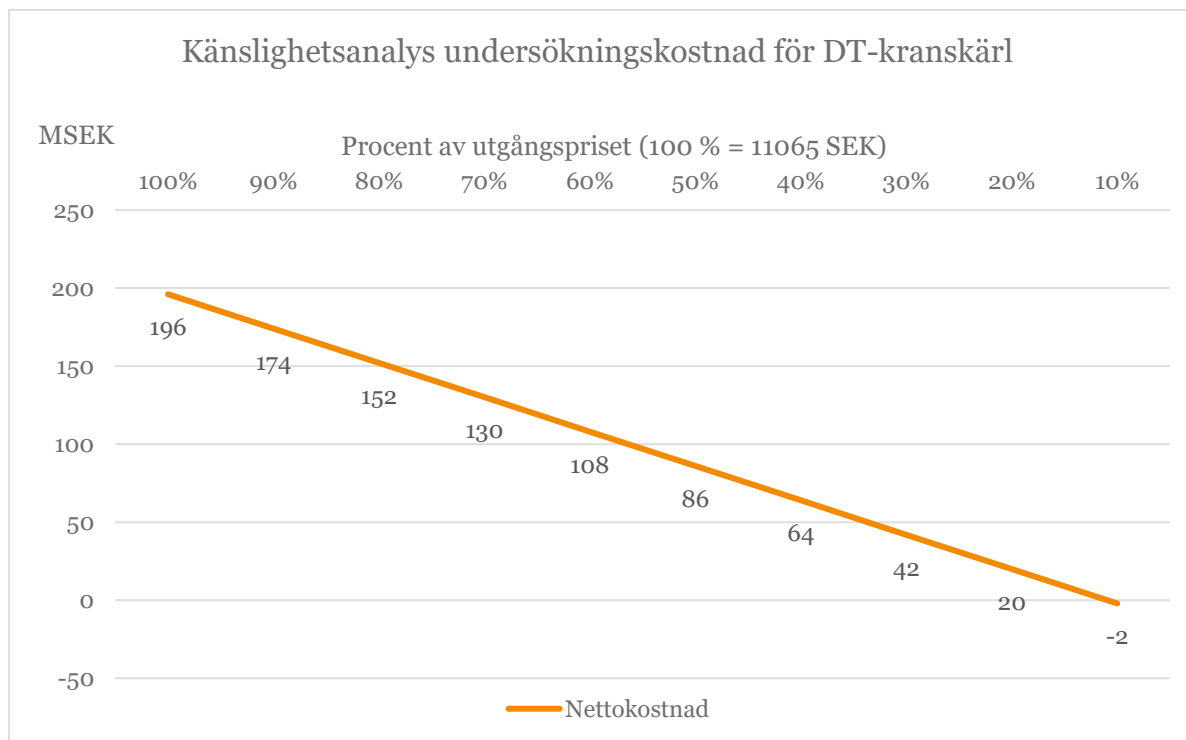
Nettokostnaderna varierar med antalet DT-undersökningar (8, 12 alternativt 16) och kostnaden för inköp av en ny DT-apparat (10 till 25 miljoner kronor). Om medelvärdena antas, det vill säga 12 undersökningar per dag och att kostnaden är 17,5 miljoner per apparatur kommer detta leda till en nettokostnad på 507 miljoner kronor över tre år. Nettokostnaden för stegvis övergång över tre år varierar från 441 miljoner kronor upp till 639 miljoner kronor.

20 extra sjuksköterskor och 5 extra specialistläkare kan komma att behövas

I grundscenariot där samtliga patienter övergår till DT kranskärl år 1, kommer det troligtvis att krävas 20 extra sjuksköterskor för att kunna utföra undersökningarna. I det 3-åriga scenariot varierar antalet sjuksköterskor som krävs mellan 10–30 beroende på antalet undersökningar som ska göras per dag. Bland dessa sköterskor krävs det minst en röntgensjuksköterska i varje team (om 2–3 personer). Att utbilda röntgensjuksköterskor är ingen kostnad som tagits hänsyn till i analysen. Det uppkommer troligen en kostnad för detta och även en fråga om kompetensförsörjning. Det kan även finnas viss möjlighet att göra en omfördelning av arbetskraft då personal frigörs vid reducering av andelen arbetsprov. Detta är inte något som beaktats i denna analys, då man i de flesta av fallen använder sig av en biomedicinsk analytiker vid arbetsprov och inte en sjuksköterska, enligt sakkunniga. För alla utfall varierar antal sköterskor som krävs mellan 1–30. Känslighetsanalys på antal sköterskor för respektive utfall (1–10) kan ses i bilaga 4, tabell 4.3. Det tillkommer även viss extra tid av radiolog alternativt kardiolog för bedömning av undersökningsvaret, uppskattningsvis 30 minuter per patient, vilket skulle motsvara ca 5 heltidstjänster tjänster per år om alla patienter övergår från arbetsprov till DT kranskärl. Se känslighetsanalys för respektive utfall (1–10) i Tabell 4.4, Bilaga 4.

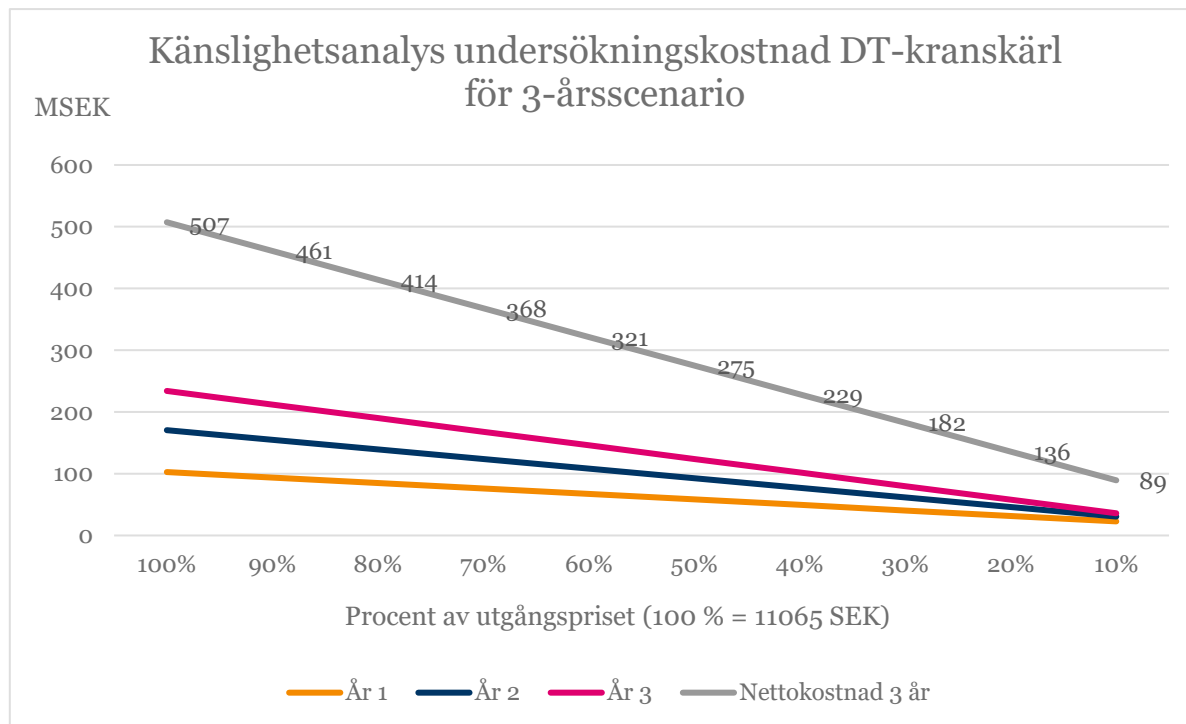
Vad händer om undersökningspriset minskar?

Grundanalysen utgår från ett undersökningspris för DT kranskärl på 11 065 kronor. Det är dock sannolikt att dessa priser kan komma att förhandlas ned vid eventuell övergång till en större andel DT kranskärl vid misstänk kronisk kranskärlssjukdom. Därför har två olika känslighetsanalyser på priset inkluderats. Figur 19 visar känsligheten i nettokostnader för enbart undersökningar år 2024. Om priset skulle förhandlas ned till 40 procent av priset i grundanalysen (4 426 kronor) uppgår nettokostnaden år 2024 till 64 miljoner kronor i stället för 196 miljoner kronor, om alla patienter övergår till DT kranskärl. Om priset skulle minska till 20 procent av priset i grundanalysen skulle nettokostnaden för enbart undersökningar uppgå till 20 miljoner per år.



Figur 19. Känslighetsanalys undersökningskostnader för DT kranslärk i miljoner kronor

Vid en känslighetsanalys på undersökningspriset på 3-årsperspektivet uppgår nettokostnaden till 229 miljoner kronor om priset minskar till 40 procent av priset i grundanalysen (4 426 kronor) [46]. Figur 20 visar nettokostnaderna för tre år vid olika reduktion av undersökningspriset för DT kranskärl. Om priset i stället minskar till 20 procent av priset i grundanalysen resulterar det i en nettokostnad på 136 miljoner över tre år. Känslighetsanalys över undersökningspriset för respektive scenario (1–10) återges i Tabell 5.1, Bilaga 5.



Figur 20. Känslighetsanalys på undersökningspriset för DT kranskärl i 3-årigt scenario

Skickas en tredjedel av patienterna hem kostar omfördelningen till DT kranskärl 123 miljoner kronor

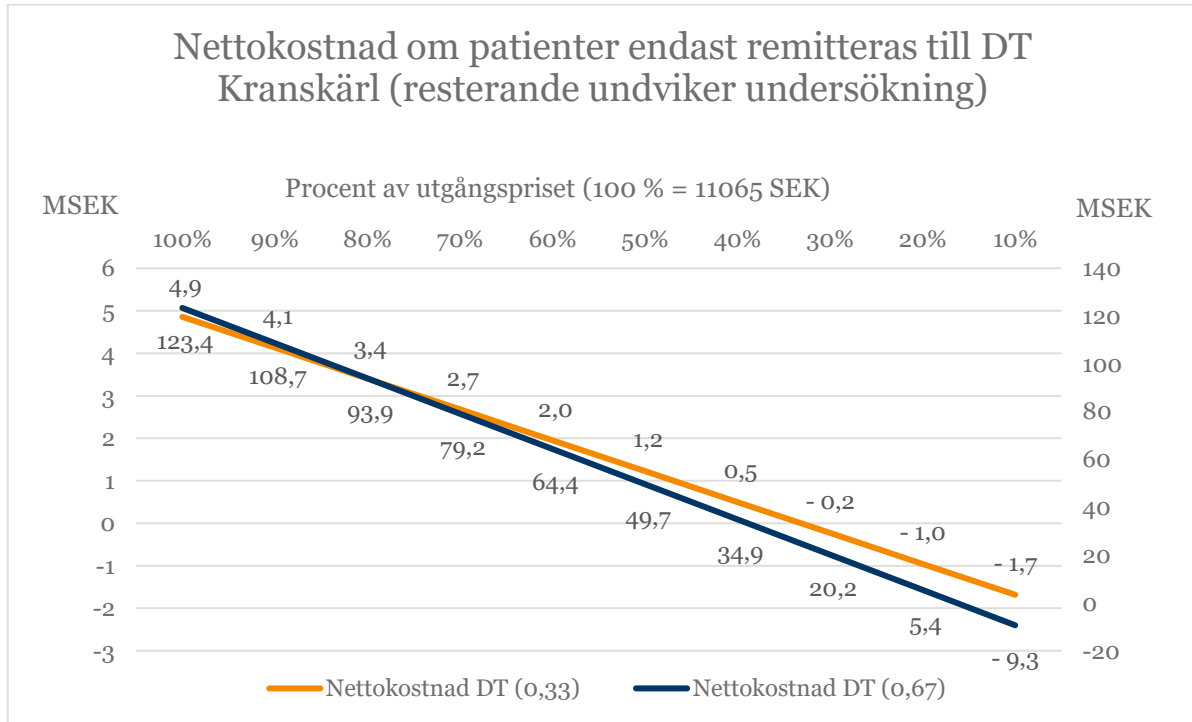
Ett scenario där arbetsprov fasas ut helt och patienter remitteras till DT kranskärl eller skickas hem utan undersökning skulle resultera i följande: när 33 procent remitteras till DT kranskärl uppgår nettokostnaden till ca 49 MSEK (se Tabell 15). Om i stället 67 procent remitteras till DT kranskärl och resterande patienter undviker undersökning uppgår nettokostnaden till ca 123 MSEK. Observera att detta utesluter arbetsprov helt.

Tabell 15. Nettokostnad (ökade kostnader) år 2024 – enbart undersökningskostnader, i miljoner kronor. Observera att en del av patienterna inte genomgår någon undersökning alls.

Alternativ	Antal DT	Undvikna undersökningar med arbetsprov	Total kostnad DT kranskärl	Nettokostnad
A: 33% DT Kranskärl	6565	13 328	72 641 725 kr	48 571 195 kr
B: 67 % DT Kranskärl	13 328	6565	147 474 320 kr	123 403 790 kr

I Figur 21 nedan varierar undersökningspriset likt i figur 18. Om 33 procent remitteras till DT kranskärl och resterande patienter undviker undersökning kommer nettokostnaden uppgå till

500 000 SEK årligen vid en kostnadsminskning på 60 procent (vänstra axeln). Om i stället 67 procent remitteras till DT kranskärl kommer motsvarande kostnadsminskning leda till en nettokostnad på ca 35 MESK årligen (högra axeln). Detta förutsatt att resterande patienter undviker undersökning. Observera att dessa kostnader inte inkluderar inköp av apparatur utan enbart avser undersökningskostnad. Den kostnad som tillkommer för inköp av apparatur för detta scenario varierar mellan 38 och 77 MSEK.



Figur 21. Känslighetsanalys undersökningskostnader för DT kranskärl i miljoner kronor, där en del av patienterna undviker undersökning.

Diskussion och slutsatser

I dagsläget remitteras vanligtvis patienter med låg misstanke för CAD till arbetsprov, en metod som visats ha låg diagnostisk tillförlitlighet och därför inte är bra på att vare sig utesluta eller bekräfta kranskärlsjukdom [3]. De europeiska riktlinjerna rekommenderar DT kranskärl som det initiala testet. Syftet med denna rapport är att undersöka vad effekterna skulle bli gällande allvarliga kardiovaskulära händelser om individer som idag får arbetsprov i stället skulle få DT kranskärl. Vår metaanalys visar att för denna patientgrupp, med låg risk för kronisk CAD, har diagnosticering med DT kranskärl jämfört med arbetsprov troligen ingen betydelsefull effekt på varken dödlighet och antalet hjärtinfarkter upp till två år efter undersökning. Det är dock oklart vad effekten skulle bli på längre sikt. Det är även oklart om DT kranskärl påverkar livskvalitet och huruvida det är kostnadseffektivt i relation till arbetsprov.

DT kranskärl har visats ha en högre diagnostisk tillförlitlighet än arbetsprov för att påvisa eller utesluta anatomiskt signifikant CAD [3]. Det är därför rimligt att anta att metoden, med efterföljande adekvat behandling, skulle ge bättre hälsoutfall för patienter – så varför ser vi inte de resultaten i randomiserade kontrollerade studier? Det finns flera aspekter att lyfta:

1. **Absoluta effekter blir små vid låga baslinjerisker.** Patientgrupperna i studierna hade mycket låg risk för hjärtinfarkt eller död inom två år, vilket är i paritet med befolkningen i stort [47]. Det innebär att även om de relativa effekterna potentiellt skulle vara stora skulle de absoluta effekterna på det faktiska antalet hjärtinfarkter vara små. Utifrån beräknat konfidensintervall i våra analyser ligger den absoluta effekten på antal hjärtinfarkter mellan en minskning på 1% och en ökning på 1%. Om man skulle anse att en minskning på exempelvis 0,5% skulle vara betydelsefullt, skulle betydligt fler patienter behöva inkluderas i studierna för att kunna påvisa eller avfärda en sådan skillnad. Den låga risken för hjärtinfarkter i gruppen som får denna diagnostik väcker också frågor om värdet av att överhuvudtaget utreda dessa patienter för CAD, något som vi återkommer till längre fram i diskussionen.
2. **Diagnostisk tillförlitlighet vs. patientnära utfall.** Det är naturligtvis inte det diagnostiska testet i sig som påverkar risken för framtida hjärtinfarkter, utan de åtgärder som hälso- och sjukvården sätter in och/eller livsstilsförändringar som patienten gör som leder till eventuella effekter. I de inkluderade studierna ser vi att revaskularisering var vanligare i DT gruppen i samtliga studier. Ökad läkemedelsanvändning efter DT undersökning rapporteras i två studier [39, 41] medan det i en studie rapporteras mer frekvent ändring av medicinering i arbetsprovgruppen i jämförelse med DT gruppen [40]. Vilka åtgärder som rekommenderas efter diagnostiken påverkar effekterna av det valda diagnostiska testet och kan således förändras över tid.
3. **Tid till effekt.** Våra resultat baseras på studier med en uppföljningstid på ett till två år. Det är möjligt att effekterna på kardiovaskulära händelser kommer först efter en längre behandlingstid med preventiva åtgärder. Ett exempel är statiner för primärprevention som i en metaanalys har visat att om man behandlar 100 personer (50–75 år) utan känd hjärtkärlsjukdom blir tiden till effekt (time to benefit, TTB) 2,5 år för att undvika en kardiovaskulär händelse (MACE) [48]

I HTA Syds rapport från 2020 drar man slutsatser baserat på en narrativ bedömning av studier utan sammanvägning i en metaanalys och menar att DT troligtvis leder till en liten minskning av hjärtinfarkter. Våra slutsatser bygger på sammanvägda kvantitativa resultat som inte påvisar någon sådan minskning. Vårt fokus ligger dessutom tydligt på DT kranskärl som ersättning av arbetsprov, vilket resulterat i vissa skillnader vad gäller urval av studier. SCOT-HEART studien som finns med i HTA Syds rapport har inte inkluderats då den jämför arbetsprov med eller utan tillägg av DT kranskärl, något som inte ses som en alternativ diagnostisk strategi i denna rapport. I SCOT-

HEART studien [49] randomiserades 4,146 patienter med misstänkt angina pga. kranskärlssjukdom till sedvanlig utredning eller sedvanlig utredning plus DT kranskärl. I den sedvanliga utredningen gjorde ca 85% arbetsprov. Eftersom denna studie ofta lyfts som ett argument för användningen av DT har vi undersökt hur dessa resultat skulle ha påverkat våra resultat för effekter på kort och längre sikt om den hade tagits med (Bilaga 6). SCOT-HEART visade efter 1,7 års uppföljning ingen statistiskt signifikant skillnad i antalet hjärtinfarkter (fatale och icke-fatale), men efter 4,8 år var antalet hjärtinfarkter i DT kranskärl plus sedvanlig vård i gruppen 1,4% lägre (RD -0,014 (95% KI, -0,024 till -0,004)). Studien har kritiserats eftersom 9 % av de inkluderade patienterna redan hade kliniskt diagnosticerad kranskärlssjukdom och ca en fjärdedel av samtliga negativa händelser skedde i den gruppen [50-52]. Studien har också kritiserats för att läkemedelsrekommendationerna före studiestart skilde sig mellan behandlingsarmarna där DT-gruppen rekommenderades mer effektiva åtgärder jämfört med kontrollarmen [50-52].

Vi undersökte hur resultaten från SCOT-HEART skulle ha påverkat vår metaanalys (Bilaga 6). Resultaten för den absoluta kortsiktiga effekten var i princip oförändrad. Om denna studie skulle inkluderats för att besvara de långsiktiga effekterna skulle avdrag ha gjorts för risk för bias, samt bristande precision och överförbarhet, vilket skulle innebära mycket låg tillförlitlighet till resultaten. Denna bedömning skulle ha gjorts oavsett om vi enbart fokuserat på effektestimatet från SCOT-HEART, eller om resultaten från studien inkluderats i en metaanalys med de icke-randomiserade studierna, vilket resulterar i ett estimat som indikerar att det inte är någon betydelsefull effekt RD -0,006 (95% KI, -0,013 till 0,002). Sammantaget, SCOT-HEART studien är inte inkluderad i vår analys, då den har fel jämförelsegrupp och om den hade inkluderats skulle slutsatserna som dras i rapporten vara desamma.

Undvika övertestning?

Övertestning och överanvändning av medicinska resurser är en aktuell fråga både nationellt och internationellt [53, 54]. De tydligt låga riskerna för hjärtkärlhändelser bland individer som idag genomgår arbetsprov och som medverkar i de inkluderade studierna sätter fingret på denna bredare problematik. Undersökning med DT kranskärl innebär dessutom att patienterna utsätts för joniserande strålning. I PROMISE studien uppskattades den genomsnittliga strålningsdosen till 12,0±8,5 mSv (som jämförelse får vi årligen en strålningsdos på 1–2 mSv pga bakgrundsstrålning). Det faktum att arbetsprov inte är ett bra test för att utesluta CAD utgör det ett tillräckligt skäl för att implementera ett annat test? Målet bör vara en effektiv process som minimerar onödiga eller olämpliga undersökningar, särskilt med tanke på att många patienter som genomgår utredningen i primärvården i slutändan visar sig ha en låg risk för underliggande kranskärlssjukdom och framtida kardiovaskulära händelser [55].

Teknikutveckling

Teknologin kommer troligen att utvecklas och framöver förväntas vi ha tillgång till datortomografer med lägre strålning och högre upplösning, vilka förmodligen kommer att erbjuda en ännu högre diagnostisk tillförlitlighet. Samtidigt är det inte troligt att ökad bildkvalitet kommer att ha någon avgörande påverkan på de kliniska effekterna, då sensitiviteten för DT redan idag är hög (uppskattas till 97%) [3].

Vilka patienter behöver utredas vidare?

Primärvårdsläkaren står inför utmaningen att identifiera patienter i riskzonen, initiera diagnostiska procedurer i tid och samtidigt skydda patienter från överdiagnostik. I denna process kan beräkning av sannolikhet före test (PTP) vara ett avgörande verktyg. Men för att en PTP modell ska vara kliniskt användbar måste den uppvisa effektiv kalibrering över hela riskområdet och uppvisa en robust diskriminering mellan individer med och utan CAD. Om PTP modellen överskattar sannolikheten för CAD kan det leda till onödiga interventioner och ökade kostnader. Däremot kan underskattning av PTP göra att patienten inte får en adekvat behandling.

I den senaste upplagan av ESC riktlinjer för kronisk kranskärlssjukdom från 2019 har PTP modellen reviderats för att anpassas till mer aktuella baslinjerisker. Vår metaanalys visar att det är möjligt att modellen, i sin nuvarande utformning, inte predicerar på ett rättvisande sätt, särskilt i populationer med högre risk för CAD. En begränsning i vår metaanalys är att det i några studier användes koronarangiografi som bekräftande metod medan i andra studier användes DT kranskärl. Även olika definitioner på obstruktiv CAD (50% eller 70%) samt användning av calciumscore som tillägg begränsar tolkningen av analysen.

Avsaknaden av ett användbart och validerat verktyg anses vara en "kunskapslucka" i ESC riktlinjer och det har ansetts vara av särskild vikt att förfinas riskprediktion hos patienter med låg sannolikhet ($5\% < PTP \leq 15\%$). En del studier har publicerats i ämnet sedan 2019 då ESC publicerade sin riskbedömningsmodell. I dessa modeller bygger man vidare på ESC-modellen genom att inkorporera data om exempelvis calciumscore, riskfaktorer (diabetes, rökning osv) eller resultat från arbetsprov [20, 30, 56]. I praxis används redan idag ett tillägg av riskfaktorer, men detta är ännu inte inkluderat i modellen och därmed inte heller validerat i studierna vi har inkluderat.

Stora resurser skulle krävas för att ersätta arbetsprov med DT kranskärl

Om Region Stockholm skulle välja att ersätta samtliga arbetsprov med DT kranskärl, skulle nettokostnaden uppgå till cirka 200 miljoner kronor årligen. Det skulle också innebära att ny DT apparatur köps in, då dagens DT apparatur inte skulle räcka till. Det skulle motsvara en investeringskostnad på cirka 115 miljoner. För att utföra undersökningar kommer det också att krävas uppskattningsvis 20 extra sjuksköterskor, varav cirka sju röntgensjuksköterskor. Skulle övergången ske stegvis över tre år skulle den totala kostnaden över de tre åren landa på cirka 500 miljoner kronor.

Kostnaden för att ersätta samtliga arbetsprov med DT kranskärl varierar beroende på antalet möjliga undersökningar per dag, och därmed hur mycket apparatur som behöver köpas in. I det värsta scenariot i analysen (8 undersökningar per dag och en kostnad på 25 miljoner kronor per DT-apparat) skulle kostnaden öka med 26 procent vid en stegvis övergång från arbetsprov till DT kranskärl över tre år (total nettokostnad 640 miljoner kronor).

Vid eventuell bredare implementering av DT kranskärl kan undersökningspriserna komma att minska. Vid en 50 procentig reduktion av priset av DT kranskärl jämfört med dagens pris (11 065 kronor) skulle den stegvisa övergången på tre år resultera i en nettokostnad på 275 miljoner kronor.

Lägre kostnader vid minskad övertestning

Då man i de europeiska riktlinjerna konstaterar att man kan överväga att avstå från vidare diagnostik i grupper med låg risk för obstruktiv CAD (<15 procent), är det också rimligt att räkna på ett scenario där en andel av de som idag diagnosticeras med arbetsprov skickas hem, i stället för att direkt-remitteras till DT kranskärl. Hur många av de som besöker vårdcentralen och har lägre än 15 procents risk för CAD är oklart, men om vi antar att det utgör en tredjedel av patientpopulationen skulle nettokostnaden för undersökningar uppgå till drygt 120 miljoner kronor, i stället för knappa 200 miljoner kronor (exkluderat inköp av ny apparatur).

Kostnadseffektiviteten är oklar

För att bedöma undersökningarnas kostnadseffektivitet bör kostnaderna för DT kranskärl och arbetsprov undersökas i en svensk kontext tillsammans med eventuella hälsovinster och kostnadsbesparingar. En kostnadseffektivitetsanalys som jämförde livskvalitet och nettokostnader i en RCT-studie mellan DT kranskärl och arbetsprov kom fram till att DT kranskärl kunde anses vara kostnadseffektiv. Däremot var skillnaden i kostnad för de diagnostiska undersökningarna betydligt mindre än skillnaden i Region Stockholm idag, och om regionens kostnader skulle ha använts i stället skulle det troligtvis inte ha ansetts som kostnadseffektivt. Samtidigt

sammanfattade meta-analysen på effekter i denna rapport att DT kranskärl troligtvis inte har någon betydande effekt på kardiovaskulära händelser upp till två år efter undersökningen. Det vore därför av intresse att undersöka kostnadseffektiviteten utifrån ett längre tidsperspektiv och med data relevant för Region Stockholm kontext. Det vetenskapliga underlaget tyder på att icke-invasiva undersökningar är mer frekventa efter arbetsprov [37, 41, 43] medan invasiva diagnostiska metoder är mer frekventa efter DT kranskärl [37, 41, 42]. Samtidigt är det fler individer som genomgår revaskularisering som behandling vid CAD efter DT kranskärl [37, 41-43].

Konklusion

Patienter som besöker vårdcentral på grund av bröstsmärta rekommenderas enligt europeiska riktlinjer (ESC 2019) att risk klassificeras av husläkare utifrån en så kallad PTP-modell. Bedömning med PTP-modellen, som den är utformad idag, riskerar dock att både under- och överskatta risken för CAD, vilket kan leda till under- eller överdiagnostik, onödig strålning och ökad resursanvändning. På grund av den låga risken för dessa patienter att drabbas av hjärtinfarkt skulle en vidare utredning med DT kranskärl vid misstanke om kronisk kranskärlssjukdom troligtvis inte ha någon betydande kortsiktig effekt på kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, stroke, instabil angina) eller mortalitet i relation till arbetsprov. Vad effekten skulle kunna vara på längre sikt är oklart. Vidare råder osäkerhet huruvida DT kranskärl jämfört med arbetsprov skulle leda till en förändring i livskvalitet eller vara en kostnadseffektiv användning av regionens resurser. Att ersätta arbetsprov med DT kranskärl skulle under en övergångsperiod på tre år uppgå till drygt 500 miljoner kronor i nettokostnad, och efterföljande år knappa 200 miljoner kronor. Vid bredare implementering av DT kranskärl är det rimligt att anta att undersökningspriserna skulle minska och därigenom även minska de uppskattade nettokostnaderna.

Referenser

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
2. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR, et al. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2023;8(10):904-14.
3. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30.
4. Syd H. Arbetsprov vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom – en jämförelse med andra bild- och funktionsdiagnostiska metoder (HTA-rapport). 2020.
5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
6. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.
7. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):51-8.
8. Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering (SBU). Mall för kvalitetsgranskning av empiriska hälsoekonomiska studier [Internet]. 2017 [cited 2023-10-02]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/mall_empirisk_halsoekonomi.pdf.
9. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001744.
10. Debray TP, Damen JA, Snell KI, Ensor J, Hooft L, Reitsma JB, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance. *Bmj*. 2017;356:i6460.
11. Debray T. metamisc: diagnostic and prognostic meta-analysis, <https://CRAN.R-project.org/package=metamisc>.
12. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:25.
13. Collaboration TC. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. . 2020.
14. Grade Concept Paper : Judging the certainty of discrimination performance estimates of prognostic models in a body of validation studies. In preparation. 2024.
15. Foroutan F, Guyatt G, Trivella M, Kreuzberger N, Skoetz N, Riley RD, et al. GRADE concept paper 2: Concepts for judging certainty on the calibration of prognostic models in a body of validation studies. *J Clin Epidemiol*. 2022;143:202-11.
16. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations 2013.
17. Hulcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4-13.
18. Bing R, Singh T, Dweck MR, Mills NL, Williams MC, Adamson PD, et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(4):293-300.

19. Fordyce CB, Hill CL, Mark DB, Alhanti B, Pellikka PA, Hoffmann U, et al. Physician judgement in predicting obstructive coronary artery disease and adverse events in chest pain patients. *Heart*. 2022;108(11):860-7.
20. Rasmussen LD, Williams MC, Newby DE, Dahl JN, Schmidt SE, Böttcher M, et al. External validation of novel clinical likelihood models to predict obstructive coronary artery disease and prognosis. *Open Heart*. 2023;10(2).
21. Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Böttcher M, Prescott E. Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(6):630-9.
22. Rijlaarsdam-Hermsen D, van Domburg RT, Deckers JW, Kuijpers D, van Dijkman PRM. Comparison of guidelines for diagnosing suspected stable angina and the additional value of the calcium score. *Int J Cardiol*. 2021;344:1-7.
23. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1401-11.
24. Lopes PM, Albuquerque F, Freitas P, Rocha BML, Cunha GJL, Santos AC, et al. The updated pre-test probability model of the 2019 ESC guidelines improves prediction of obstructive coronary artery disease. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(6):445-52.
25. Meng J, Jiang H, Ren K, Zhou J. Comparison of risk assessment strategies incorporating coronary artery calcium score with estimation of pretest probability to defer cardiovascular testing in patients with stable chest pain. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):53.
26. Zhao J, Wang S, Zhao PY, Huo Y, Li CJ, Zhou J. Comparison of Risk Assessment Strategies for Patients with Diabetes Mellitus and Stable Chest Pain: A Coronary Computed Tomography Angiography Study. *Journal of Diabetes Research*. 2022;2022.
27. Zhou J, Li C, Cong H, Duan L, Wang H, Wang C, et al. Comparison of Different Investigation Strategies to Defer Cardiac Testing in Patients With Stable Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):91-104.
28. Eurlings C, Bektas S, Sanders-van Wijk S, Tsirkin A, Vasilchenko V, Meex SJR, et al. Use of artificial intelligence to assess the risk of coronary artery disease without additional (non-invasive) testing: validation in a low-risk to intermediate-risk outpatient clinic cohort. *BMJ Open*. 2022;12(9):e055170.
29. Fyyaz S, Rasoul H, Miles C, Olabintan O, David S, Plein S, et al. ESC 2019 guidelines on chronic coronary syndromes: could calcium scoring improve detection of coronary artery disease in patients with low risk score. Findings from a retrospective cohort of patients in a district general hospital. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2021;10:20480040211032789.
30. Rasmussen LD, Schmidt SE, Knuuti J, Newby DE, Singh T, Nieman K, et al. Exercise electrocardiography for pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *Heart*. 2024;110(4):263-70.
31. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285-93.
32. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *Bmj*. 2011;342:d549.
33. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):574-81.
34. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-207.
35. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sørnum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426-35.

36. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
37. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1232-43.
38. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Baloch KN, Daniels MR, Hoffmann U, et al. Quality-of-Life Outcomes With Anatomic Versus Functional Diagnostic Testing Strategies in Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results From the PROMISE Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(21):1995-2007.
39. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):441-8.
40. Jo J, Cha MJ, Lee HJ, Kim WD, Kim J, Ha KE, et al. Cardiovascular Outcomes of Coronary Computed Tomography Angiography Versus Functional Testing in Suspected Coronary Syndromes: Real-World Evidence From the Nationwide Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(16):e029484.
41. Jørgensen ME, Andersson C, Nørgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1761-70.
42. Mark DB, Douglas PS, Daniels MR. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):891.
43. Agus AM, McKavanagh P, Lusk L, Verghis RM, Walls GM, Ball PA, et al. The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain. *Heart*. 2016;102(5):356-62.
44. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1):5-14.
45. KONJUNKTURINSTITUTET. Konjunkturläget December 2021 Available from: <https://www.konj.se/download/18.10535f7c17db81574dd3f47b/1662536916676/KLDec2021.pdf>.
46. Akademiska sjukhuset LiEspohRU. Pris- och produktkatalog 2023 [Available from: <https://www.xn--sjukvrdsregionmellan-ozb.se/samverkan/attachment/uppsala230601.pdf>].
47. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för hjärtinfarkter [Internet]. 2022 [cited 2024-03-27].
48. Yourman LC, Censer IS, Boscardin WJ, Nguyen BT, Smith AK, Schonberg MA, et al. Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):179-85.
49. SCOT-HEARTinvestigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383-91.
50. Gibbons RJ. Does Every Patient With Stable Chest Pain Need Coronary Computed Tomography Angiography, Usually After a Standard Stress Electrocardiogram? *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):862-3.
51. Gibbons RJ. Consistency and Generalizability of Trials for Coronary Computed Tomography Angiography-Reply. *JAMA Cardiol*. 2020.
52. Strom JB, Shen C, Yeh RW. SCOT-HEART: Does it live up to the PROMISE? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(3):48-50.
53. Almquist M, Pétursson H, Hultberg J, Holm H, Axelsson M, Cizinsky S, et al. Översikt: Kloka kliniska val - att avstå det som inte gör nytta för patienten. *Lakartidningen*. 2023;120.
54. Lindfors O, Pétursson H, Johansson M, Hultberg J, Gyll D, André M, et al. Överdiagnostik – vad är det? *Lakartidningen*. 2023;120.

55. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract.* 2009;15(3):141-6.
56. Brix GS, Rasmussen LD, Rohde PD, Schmidt SE, Nyegaard M, Douglas PS, et al. Calcium Scoring Improves Clinical Management in Patients With Low Clinical Likelihood of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024.

Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning består av Nationellt centrum för suicidforskning och prevention (NASP), Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) och HTA Region Stockholm. CHIS är en universitetsjukvårdsenhet, vilket bland annat innebär att vi bedriver forskning av hög nationell och internationell kvalitet, bedriver utbildning av hög kvalitet samt bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård genom att överföra våra egna forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder.