

Arbetsprov vid bröstsmärta? HTA och ESC

Marcus Carlsson

Clinical Physiology, National Institutes of Health,
Bethesda, USA

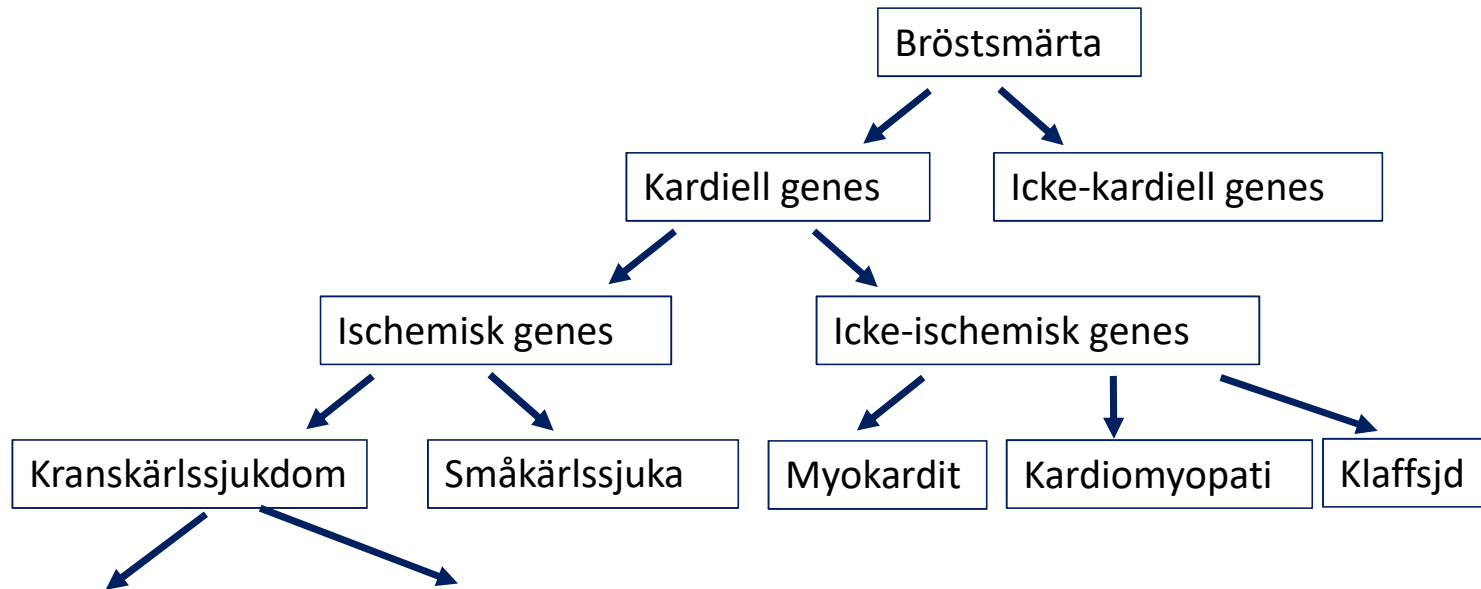
Disposition

- Vad är problemet?
- ESCs riktlinjer för handläggning av patienter med bröstsmärta (chronic coronary syndrome)
- Slutsatser från HTA

Vad är problemet

- Bröstsmärta är en av de vanligaste orsakerna till kontakt med sjukvården
- I Sverige har cirka 8% av alla som söker akutvårdsenheter bröstsmärta som kontaktorsak. I ungefär vart femte fall har bröstsmärtan en kardiell orsak, varav kranskärlssjukdom är den vanligaste (Svenska akutvårdsregistret).
- Stort patientantal och cirka 80% av fallen är det inte angina pectoris (orsakat av ischemi/kranskärlsstenos)
- Arbetsprov har historiskt varit det första steget i en utredning av patienter med bröstsmärta och många undersökningar görs varje år. I Region Skåne >10 000 per år
- ST-förändringar har en relativt låg diagnostisk prestanda för arbetsutlöst ischemi

Olika orsaker till bröstsmärta



Akut bröstsmärta (ACS)

- Sämre prognos
- Invasiv utredning och behandling i kombination med medicinsk behandling

Kronisk bröstsmärta (CCS)

- Relativt god prognos
- Medicinsk behandling räcker ofta
- Invasiv utredning och behandling om mediciner inte lindrar symptom, sänkt EF eller uttalad ischemi

Diagnostisk prestanda för olika test

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

Juhani Knuuti^{1*}, Haitham Ballo^{1†}, Luis Eduardo Juarez-Orozco^{1†}, Antti Saraste¹, Philippe Kolh², Anne Wilhelmina Saskia Rutjes³, Peter Jüni⁴, Stephan Windecker⁵, Pieter-Jan Bax⁶, and William Wijns⁷

Anatomically significant CAD		
Test	Sensitivity (%), (95% CI)	Specificity (%), (95% CI)
Stress ECG	58 (46–69)	62 (54–69)
Stress echo	85 (80–89)	82 (72–89)
CCTA	97 (93–99)	78 (67–86)
SPECT	87 (83–90)	70 (63–76)
PET	90 (78–96)	85 (78–90)
Stress CMR	90 (83–94)	80 (69–88)

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

Juhani Knuuti^{1*}, Haitham Ballo^{1†}, Luis Eduardo Juarez-Orozco^{1†}, Antti Saraste¹, Philippe Kolh², Anne Wilhelmina Saskia Rutjes³, Peter Jüni⁴, Stephan Windecker⁵, Jeroen J. Bax⁶, and William Wijns⁷

Table 1 The performance of different tests for anatomically and functionally significant coronary artery disease

Anatomically significant CAD					Functionally significant CAD				
Test	Sensitivity (%), (95% CI)	Specificity (%), (95% CI)	+LR (95% CI)	–LR (95% CI)	Test	Sensitivity (%), (95% CI)	Specificity (%), (95% CI)	+LR (95% CI)	–LR (95% CI)
					ICA	68 (60–75)	73 (55–86)	2.49 (1.47–4.21)	0.44 (0.36–0.54)
Stress ECG	58 (46–69)	62 (54–69)	1.53 (1.21–1.94)	0.68 (0.49–0.93)					
Stress echo	85 (80–89)	82 (72–89)	4.67 (2.95–7.41)	0.18 (0.13–0.25)					
CCTA	97 (93–99)	78 (67–86)	4.44 (2.64–7.45)	0.04 (0.01–0.09)	CCTA	93 (89–96)	53 (37–68)	1.97 (1.28–3.03)	0.13 (0.06–0.25)
SPECT	87 (83–90)	70 (63–76)	2.88 (2.33–3.56)	0.19 (0.15–0.24)	SPECT	73 (62–82)	83 (71–90)	4.21 (2.62–6.76)	0.33 (0.24–0.46)
PET	90 (78–96)	85 (78–90)	5.87 (3.40–10.15)	0.12 (0.05–0.29)	PET	89 (82–93)	85 (81–88)	6.04 (4.29–8.51)	0.13 (0.08–0.22)
Stress CMR	90 (83–94)	80 (69–88)	4.54 (2.37–8.72)	0.13 (0.07–0.24)	Stress CMR	89 (85–92)	87 (83–91)	7.10 (5.07–9.95)	0.13 (0.09–0.18)

Note: ICA itself was used as a reference standard for the anatomically significant CAD estimates but was included as a technique when FFR was used as the reference. Not every test had enough data using FFR as reference. CCTA, coronary computed tomography angiography; CI, confidence interval; CMR, stress cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; ICA, invasive coronary angiography; LR, likelihood ratio; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography (exercise stress SPECT with or without dipyridamole or adenosine); Stress echo, exercise stress echocardiography.

Internationell utblick 2018

- Sverige – arbetsprov förstahandsundersökning
- Danmark – CT kranskärl förstahandsundersökning
- UK – NICE avråder från arbetsprov för att utreda patienter med bröstsmärta, förutom om det gäller patienter med känd kranskärlssjukdom och frågan gäller symptom/funktionsvärdering

HTA Frågeställningar

1) Kan andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder förbättra överlevnad och/eller minska antalet kardiovaskulära händelser jämfört med arbetsprov?

Leder utredning med andra metoder än arbetsprov till

i. lägre dödlighet i kranskärlssjukdom?

ii. färre hjärtinfarkter?

iii. förändrad läkemedelsbehandling?

iv. mer invasiv behandling?

HTA Frågeställningar

2) Har andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder som förstahandsmetod för-/nackdelar i jämförelse med arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?

- Har andra metoder bättre diagnostisk precision än arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
- Har andra metoder färre biverkningar, lägre grad av komplikationer och ogynnsamma händelser än arbetsprov i samband med utredning av kronisk kranskärlssjukdom?
- Har utredning med andra metoder mer positiv påverkan på livskvaliteten än utredning med arbetsprov?
- Leder andra metoder till mindre mängd efterföljande undersökningar än arbetsprov

Begränsningar

Studiedesign:

- Randomiserade kliniska studier: $n \geq 50$ individer/grupp; för prognostiska utfallsmått O_1 , O_2 , O_5 och O_6
- Jämförande kohortstudier: ≥ 50 individer/grupp; för prognostiska utfallsmått O_1 , O_2 , O_5 och O_6
- Renodlade diagnostiska studier: $n \geq 50$ individer/grupp; för diagnostisk precision O_3
- Större (n får bestämmas individuellt) retrospektiva kohort/register studier; för ogynnsamma händelser O_4
- Systematiska översikter
- Grå litteratur och motsvarande exkluderas

Sökningstid:

Efter 2013-01-01. Begränsningen valdes med hänsyn till att Socialstyrelsen gjorde en litteratursökning inom området, inför publiceringen av Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015, vilken täckte tiden fram till 2013-01-01.

Språk:

Skandinaviska språken och engelska

Bortfall:

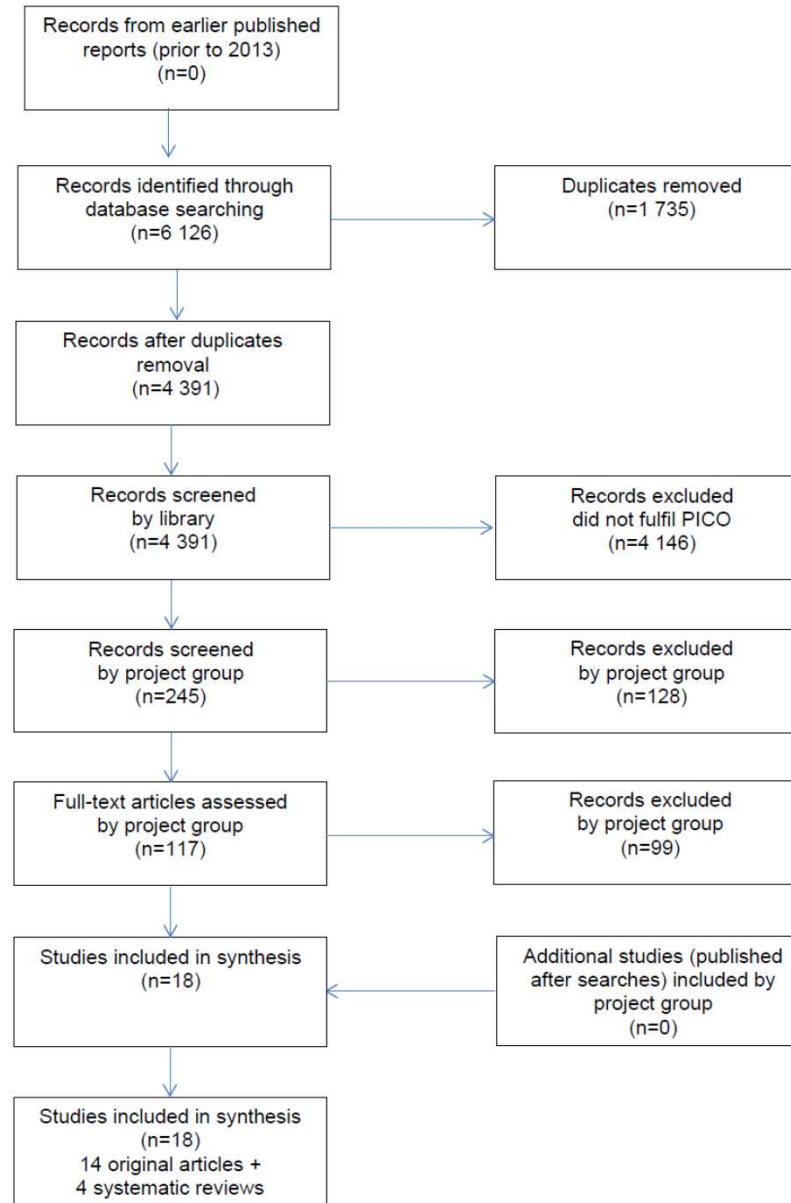
Studier med ≥ 30 % bortfall exkluderas (samma praxis som SBU/Socialstyrelsen)

Uppföljning:

≥ 1 år för prognostiska studier med kliniska utfallsmått
 ≥ 3 mån för diagnostiska studier

Litteratursökning

Urvalsprocess



Kan andra funktions- och/eller bildiagnostiska metoder förbättra överlevnad och/eller minska antalet kardiovaskulära händelser jämfört med arbetsprov?

- DT kranskärl ger sänkning i antalet hjärtinfarkter (utifrån danska erfarenheter från 1,5% till 0,8% under 3,6 år (Jørgensen 2017)) men ingen skillnad i överlevnad (Douglas 2015, SCOT-HEART Investigators 2018, Jørgensen 2017)
- 80% som genomgår utredning för bröstsmärta får inte förändrad medicinering efter undersökningen (SCOT-HEART Investigators 2018 och Jørgensen 2017) och endast en mindre andel genomgår en uppföljande invasiv kranskärlsröntgen, i DT kranskärl-gruppen cirka 12% (Douglas 2015) och efter funktionella metoder en lägre andel de första åren (SCOT-HEART Investigators 2018 och Douglas 2015).
- Fler patienter får statiner och trombocythämmare bland de som genomgått DT kranskärl (SCOT-HEART Investigators 2018, Jørgensen 2017, Ladapo 2016).
- Detta tillsammans med fler patienter som genomgår invasiv kranskärlsröntgen tidigt skulle kunna vara förklaringen till lägre andel hjärtinfarkter om DT kranskärl används istället för konventionell utredning med arbetsprov.

Har andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder som förstahandsmetod för-/nackdelar i jämförelse med arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärslsjukdom?

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

Juhani Knuuti^{1*}, Haitham Ballo^{1†}, Luis Eduardo Juarez-Orozco^{1†}, Antti Saraste¹, Philippe Kolh², Anne Wilhelmina Saskia Rutjes³, Peter Jüni⁴, Stephan Windecker⁵, Pieter J. Bax⁶, and William Wijns⁷

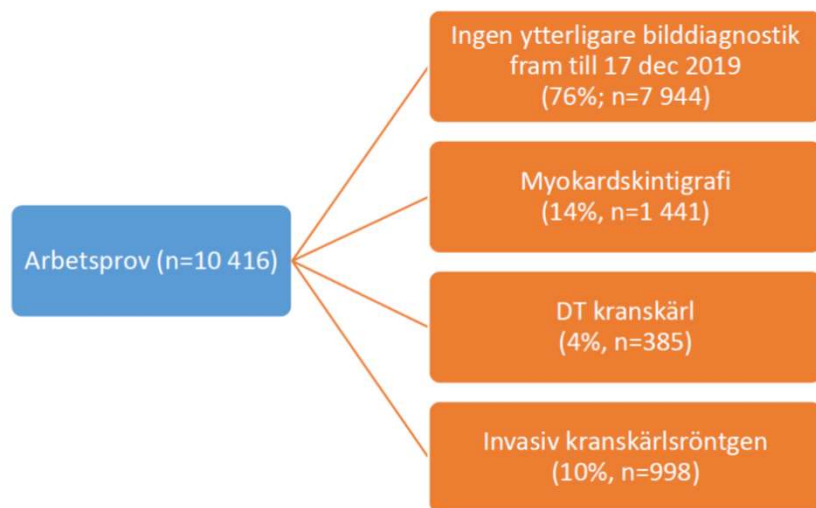
Anatomically significant CAD

Test	Sensitivity (%), (95% CI)	Specificity (%), (95% CI)
Stress ECG	58 (46–69)	62 (54–69)
Stress echo	85 (80–89)	82 (72–89)
CCTA	97 (93–99)	78 (67–86)
SPECT	87 (83–90)	70 (63–76)
PET	90 (78–96)	85 (78–90)
Stress CMR	90 (83–94)	80 (69–88)

Fler resultat...

- Trots att den diagnostiska säkerheten är högre för MR perfusion och PET perfusion jämfört med myokardskintigrafi, stress-ekokardiografi och DT kranskärl finns det i nuläget inga publicerade studier som visar att användning av MR perfusion eller PET perfusion skulle leda till bättre utfall för patienterna
- Avseende biverkningar finns inga samstämmiga resultat förutom de kända att utredning med DT kranskärl eller myokardskintigrafi ger ökad stråldos jämfört med arbetsprov som inte medför någon stråldos.
- De komplikationer som rapporterats är framförallt kopplade till de fall då invasiv kranskärlsröntgen behövs.
- DT kranskärl har flest bifynd (ex lungor, lever, aorta osv)
- De två studier som studerat livskvalitet har inte samstämmiga resultat
- Den övervägande majoriteten behöver inte vidare utredning efter ett arbetsprov och får inte heller ny diagnos eller förändrad medicinering.

Registerdata Region Skåne 2018-2019



Figur 6. Antal personer som har ytterligare bilddiagnostik fram till 17 december 2019 efter ett arbetsprov mellan 1 januari och 31 december 2018. En person kan ha ingen, en eller flera ytterligare undersökningar.

Tabell 10. Antal personer som genomgått arbetsprov 2018 och som inom 12 månader därefter haft en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom.

Undersökning och diagnos			
	Alla	Män	Kvinnor
Arbetsprov under 2018	10 416	5 717	4 699
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter utfört arbetsprov. Antal (% av alla med arbetsprov)	1 750 (17)	1 305 (23)	445 (9)
varav gjort minst en bilddiagnostisk undersökning inom 12 månader efter arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	940 (54)	709 (54)	231 (52)
varav inom två år före arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	552 (32)	409 (31)	143 (32)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	1 198 (68)	896 (69)	302 (68)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före arbetsprov (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med arbetsprov)	1 467 (14)	1 084 (19)	383 (8)

¹⁾ ICD-10 kod I20-I25.

- 14% har diagnosen ischemisk hjärtsjukdom före arbetsprov och 17% efter arbetsprov

ESCs riktlinjer för kronisk kranskärlssjukdom

 **ESC**
European Society
of Cardiology
European Heart Journal (2019) 00, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Juhani Knuuti* (Finland) (Chairperson), William Wijns* (Ireland) (Chairperson), Antti Saraste (Finland), Davide Capodanno (Italy), Emanuele Barbato (Italy), Christian Funck-Brentano (France), Eva Prescott (Denmark), Robert F. Storey (United Kingdom), Christi Deaton (United Kingdom), Thomas Cuisset (France), Stefan Agewall (Norway), Kenneth Dickstein (Norway), Thor Edvardsen (Norway), Javier Escaned (Spain), Bernard J. Gersh (United States of America), Pavel Svitil (Czech Republic), Martine Gilard (France), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (Slovak Republic), Felix Mahfoud (Germany), Josep Masip (Spain), Claudio Muneretto (Italy), Marco Valgimigli (Switzerland), Stephan Achenbach (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands)

Uppdaterade siffror för pre-test sannolikhet

Table 5 Pre-test probabilities of obstructive coronary artery disease in 15 815 symptomatic patients according to age, sex, and the nature of symptoms in a pooled analysis⁶⁴ of contemporary data^{7,8,62}

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea ^a	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

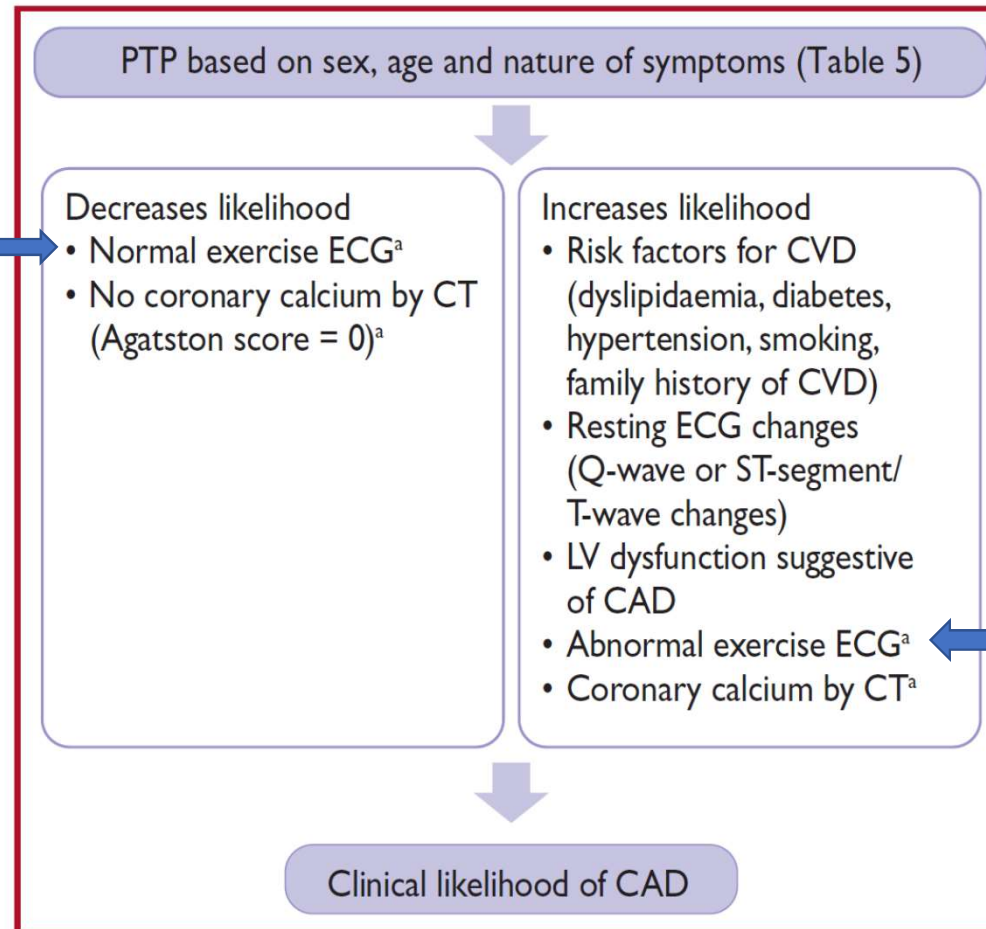
©ESC 2019

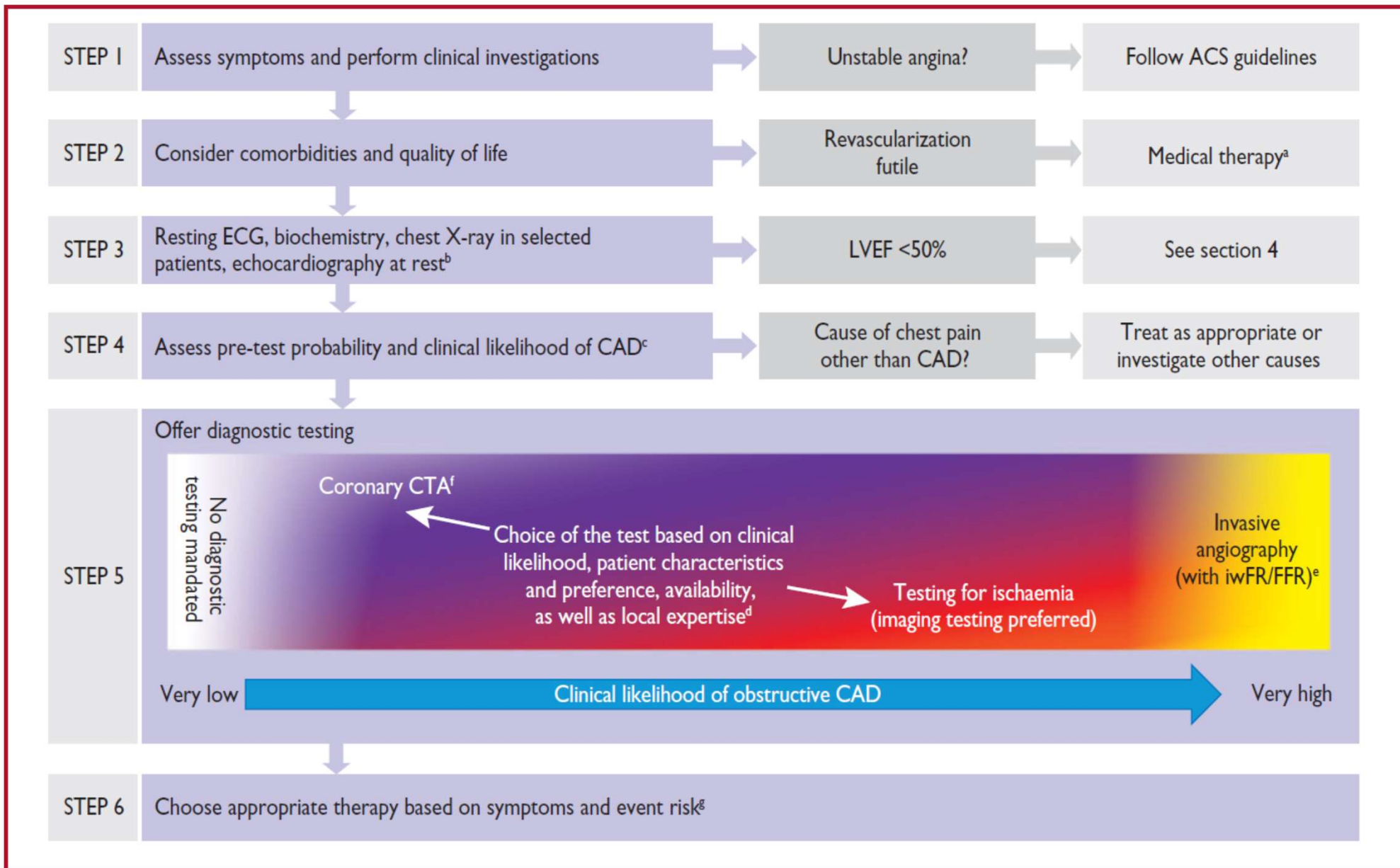
CAD = coronary artery disease; PTP = pre-test probability.

^aIn addition to the classic Diamond and Forrester classes,⁵⁹ patients with dyspnoea only or dyspnoea as the primary symptom are included. The regions shaded dark green denote the groups in which non-invasive testing is most beneficial (PTP >15%). The regions shaded light green denote the groups with PTPs of CAD between 5–15%, in which testing for diagnosis may be considered after assessing the overall clinical likelihood based on the modifiers of PTPs presented in *Figure 3*.

Hur förändras PTP av riskfaktorer och klinisk data?

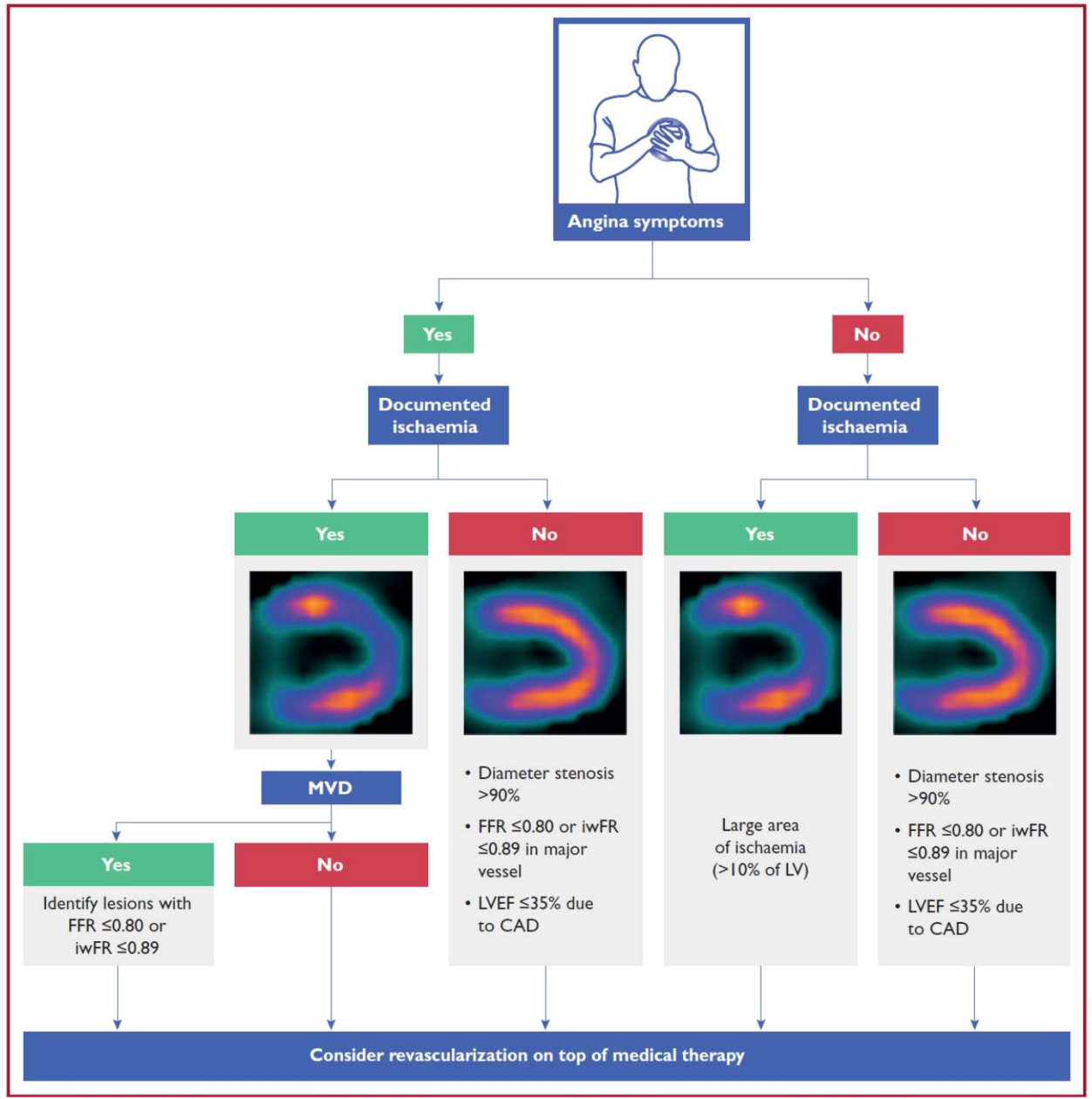
- Ingen gradering av hur mycket PTP ändras
- “exercise ECG may be considered in selected patients to complement clinical evaluation for the assessment of symptoms, ST-segment changes, exercise tolerance, arrhythmias, blood pressure (BP) response, and event risk.”



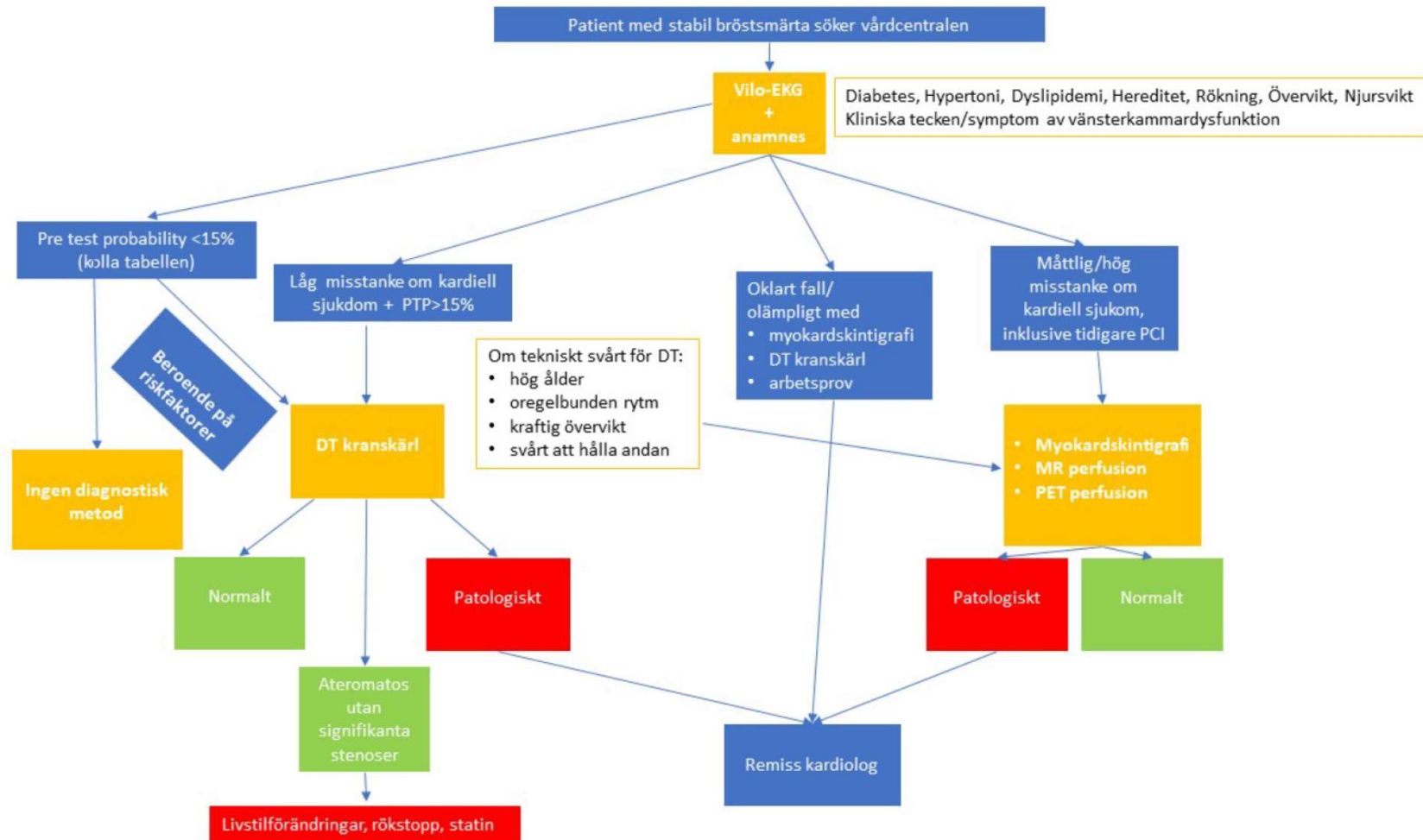


När behöver man utreda patienter med bröstsmärta?

- “Studies have shown that outcomes in patients classified with the new PTP <15% is good (annual risk of cardiovascular death or MI is <1%).^{7,62} Hence, it is safe to defer routine testing in patients with PTP <15%, thus reducing unnecessary procedures and costs.”
- “..diagnostic testing in patients with a new PTP of 5 - 15% more closely reflects current clinical practice and may be considered, particularly if symptoms are limiting and require clarification.”



Slutsatser HTA



Vilka behöver inte utredas?

Vilka är patienterna där utredning inte rekommenderas (PTP<15%)?

- Med typisk angina utan riskfaktorer
 - män under 40 år
 - kvinnor under 60 år
- Med atypiska symtom utan riskfaktorer
 - män under 50 år
 - kvinnor under 70 år
- Med icke-anginösa symtom utan riskfaktorer
 - män under 60 år
 - alla kvinnor med icke-anginösa symtom eller dyspné
 - män med dyspné under 50 år