

Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård

**Fullständigt kunskapsunderlag – Krans-
kärleksjukdom
Bilaga**

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Innehåll

Kranskärslssjukdom	9
Därför belyser vi området	9
Detta ingår i området	9
Tillstånd och åtgärder	10
Rad: A01.01	10
Tillstånd: Symtomfri person utan känd kranskärslssjukdom	10
Åtgärd: Kalciumscoring av kranskärlen	10
Rad: A02.01	19
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom	19
Åtgärd: Datortomografi av kranskärlen	19
Rad: A02.02	36
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom	36
Åtgärd: Kranskärslsröntgen	36
Rad: A02.03	46
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom	46
Åtgärd: Myokardscintigrafi	46
Rad: A02.04	66
Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom	66
Åtgärd: Stressekokardiografi	66
Rad: A03.01	80
Tillstånd: Kranskärslssjukdom	80
Åtgärd: Stress- och livsstilsintervention	80
Rad: A03.02	91
Tillstånd: Kranskärslssjukdom	91
Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering	91
Rad: A03.03	101
Tillstånd: Kranskärslssjukdom	101
Åtgärd: Stöd att sluta röka (för metod se nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder)	101
Rad: A04.01	108
Tillstånd: Efter hjärtinfarkt, PCI eller kranskärslskirurgi	108

Åtgärd: Identifiering av hjärtpatienter med nydebuterad depression	108
Rad: A05.01	116
Tillstånd: Hjärtsjukdom och nydebuterad depression	116
Åtgärd: Behandling av depression	116
Rad: A06.01	129
Tillstånd: Kranskärslsjukdom och förhöjda blodfetter	129
Åtgärd: Fibrat	129
Rad: A06.02.....	137
Tillstånd: Kranskärslsjukdom och förhöjda blodfetter	137
Åtgärd: Statinbehandling	137
Rad: A07.01	147
Tillstånd: Kranskärslsjukdom behandlad med statiner.....	147
Åtgärd: Ezetimib som tillägg	147
Rad: A07.02.....	160
Tillstånd: Kranskärslsjukdom behandlad med statiner.....	160
Åtgärd: Fibrat som tillägg	160
Rad: A08.01	167
Tillstånd: Kranskärslsjukdom behandlad med trombocythämmande läkemedel.....	167
Åtgärd: Testning av trombocytfunktionen för val av behandling....	167
Rad: A09.01	175
Tillstånd: Stabil angina pectoris eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning, med tidigare obehandlad stenosis i kranskärlet.....	175
Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI	175
Rad: A10.01	186
Tillstånd: Återförträngning i stent (in-stent restenosis)	186
Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI	186
Rad: A11.01	198
Tillstånd: Stabil eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med komplicerad proximal LAD-stenosis, trekärslsjukdom, huvudstamsstenosis eller andra komplicerande kliniska faktorer.....	198
Åtgärd: Multidisciplinär konferens för ställningstagande till revaskularisering	198
Rad: A12.01	201
Tillstånd: Stabil eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med trekärslsjukdom, och beräknat eller uppskattat SYNTAX score > 22 eller diabetes	201
Åtgärd: Kranskärlskirurgi	201
Rad: A13.01	214

Tillstånd: Stabil angina pectoris, CCS I–II, med påvisbar lindrig till måttlig ischemi.....	214
Åtgärd: Kranskärlsröntgen för möjlighet till revaskularisering.....	214
Rad: A14.01	221
Tillstånd: Stabil angina pectoris, gränssignifikant stenosis vid kranskärlsröntgen	221
Åtgärd: Intrakoronär tryckmätning för beslut om revaskularisering ..	221
Rad: A15.01	227
Tillstånd: Stabil angina pectoris, behandlad med PCI, läkemedelsavgivande stent och acetylsalicylsyra	227
Åtgärd: Klopido­grel som tillägg under mer än sex månader	227
Rad: A16.01	236
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom och förhöjt plasmaglukos > 11 mmol/l	236
Åtgärd: Intravenös insulinbehandling	236
Rad: A17.01	245
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom och förhöjt plasmaglukos 7–11 mmol/l	245
Åtgärd: Intravenös insulinbehandling	245
Rad: A18.01	255
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning	255
Åtgärd: Bivalirudin i samband med PCI.....	255
Rad: A18.02	263
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning	263
Åtgärd: Fondaparinux under vårdtiden	263
Rad: A18.03	264
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning	264
Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i samband med PCI.....	264
Rad: A18.05	265
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning	265
Åtgärd: Lågmolekylärt heparin i cirka en vecka eller fram till revaskularisering	265
Rad: A19.01	266
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med eller utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra	266
Åtgärd: Klopido­grel som tillägg.....	266
Rad: A20.01	268
Tillstånd: Akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra	268
Åtgärd: Prasugrel som tillägg.....	268

Rad: A20.02.....	272
Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra	272
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg.....	272
Rad: A21.01	275
Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra	275
Åtgärd: Prasugrel som tillägg.....	275
Rad: A21.02.....	284
Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra	284
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg.....	284
Rad: A22.01	287
Tillstånd: Refraktär angina pectoris.....	287
Åtgärd: Perifer kompressionsbehandling.....	287
Rad: A22.02.....	298
Tillstånd: Refraktär angina pectoris.....	298
Åtgärd: Ryggmärgsstimulering	298
Rad: A23.01	313
Tillstånd: Refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt	313
Åtgärd: Stamcellsbehandling	313
Rad: A24.01	319
Tillstånd: Hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser i kranskärnen	319
Åtgärd: Magnetkamera-undersökning.....	319
Rad: A25.01	331
Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock	331
Åtgärd: Aortaballongpump i samband med PCI.....	331
Rad: A25.02.....	339
Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock	339
Åtgärd: Extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) i samband med PCI.....	339
Rad: A26.01	346
Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion	346
Åtgärd: ACE-hämmare som långtidsbehandling.....	346
Rad: A26.02.....	347
Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion	347
Åtgärd: Angiotensinreceptorblockerare som långtidsbehandling..	347

Rad: A27.03	348
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt	348
Åtgärd: Bolusinjektion med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI	348
Rad: A27.04	356
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt	356
Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI.....	356
Rad: A27.05	363
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan kardiogen chock	363
Åtgärd: PCI av icke-infarktrelaterade kärl i samband med primär PCI	363
Rad: A27.06	376
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt	376
Åtgärd: Rutinmässig trombaspation i samband med primär PCI... 376	
Rad: A28.01	382
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan reperfusionsbehandling.....	382
Åtgärd: Fondaparinux	382
Rad: A29.01	383
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra	383
Åtgärd: Prasugrel som tillägg.....	383
Rad: A29.02	386
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra	386
Åtgärd: Ticagrelor som tillägg	386
Rad: A29.03	389
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra	389
Åtgärd: Klopido­grel som tillägg.....	389
Rad: A30.01	392
Tillstånd: ST-höjningsinfarkt där primär PCI inte är tillgänglig inom 120 minuter efter EKG	392
Åtgärd: Trombolys inom 30 minuter	392
Rad: A31.01	399
Tillstånd: Kardiellt orsakat hjärtstopp	399
Åtgärd: Kontrollerad nedkylning till 36 °C.....	399
Rad: A31.02	406
Tillstånd: Hjärtstopp	406
Åtgärd: Mekanisk hjärt-lungräddning	406
Rad: A32.01	414

Tillstånd: Hjärtstopp och ST-höjning eller stark klinisk misstanke om akut kranskärlsocklusion	414
Åtgärd: Tidig kranskärlsröntgen för möjlighet till PCI.....	414
Rad: A33.01	421
Tillstånd: Aterosklerotisk kärlsjukdom hos patienter med ytterligare en eller flera riskfaktorer, men utan hjärtsvikt.....	421
Åtgärd: ACE-hämmare	421
Referenser	423

Kranskärslssjukdom

Därför belyser vi området

Knappt 31 000 personer fick diagnosen akut hjärtinfarkt i Sverige år 2011. Till detta kommer ett okänt antal hjärtinfarkter som inträffat utan att patienten sökt vård. Antalet patienter som lider av kärlkramp är dåligt känt.

Akut hjärtinfarkt är ett tillstånd som obehandlat har en mycket hög dödlighet. Men såväl förändringar av riskfaktorer i befolkningen som allt effektivare akut och sekundärpreventiv behandling har lett till mer än en halvering av dödligheten under de senaste 20 åren. Trots detta är kranskärslssjukdom fortfarande den dominerande dödsorsaken i Sverige.

En blodpropp som helt stoppar blodflödet bör åtgärdas genom reperfusionsterapi. Generellt är perkutan koronar intervention (PCI) en effektivare reperfusionsterapi än trombolys, men oavsett typ av metod är tid till behandling en av de viktigaste faktorerna för optimal effekt. Det innebär att i vissa geografiska områden måste omedelbar trombolysbehandling kunna erbjudas, företrädesvis prehospitalt, utöver PCI. Tillgängligheten varierar dock i olika delar av landet.

Förträngningar i kranskärlet kan åtgärdas genom revaskularisering i form av PCI eller öppen kranskärlsoperation (CABG). Vid mer komplicerade förträngningar i kranskärlet finns i dag i varierande grad över landet en underbehandling med CABG och en överanvändning av PCI. Ändå har forskning visat att CABG har bättre effekt än PCI vid mer komplicerade tillstånd.

Om hjärtinfarkten har lett till nedsatt pumpförmåga hos hjärtat ges också läkemedel som underlättar hjärtats pumparbete. För övrigt inriktas behandlingen mot att minska risken för återinsjuknande genom blodproppshämmande och blodfettshämmande läkemedel samt åtgärder för att förändra ohälsosamma levnadsvanor (till exempel rökstopp, fysisk träning och stresshantering). Trots ett gott vetenskapligt underlag är fysisk träning som behandling vid kranskärslssjukdom i dag underutnyttjad.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp olika diagnostiska metoder och behandlingar för såväl akut som kronisk kranskärslssjukdom. Exempelvis ingår olika former av läkemedelsbehandling men även stress- och livsstilsintervention och fysisk träning inom hjärtrehabilitering.

Utgångspunkten för avgränsningen i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader, där det har tillkommit ny kunskap, där det vetenskapliga stödet för åtgärden har varit oklart eller där åtgärderna innebär höga kostnader.

Kunskapsunderlaget har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Tillstånd och åtgärder

Rad: A01.01

Tillstånd: Symtomfri person utan känd kransklrssljukdom

Åtgärd: Kalciumscoring av kransklrsl

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Personerna är friska och åtgärden har ingen effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är personer utan bröstsmärta och utan känd kransklrsljukdom. Syftet med diagnostiken är att upptäcka om det finns tecken på subklinisk kransklrsljukdom och används för att ge en uppfattning om framtida risk för kardiovaskulär sjukdom. Datortomografiska bilder tas utan injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel. Strukturer i kransklrsl med täthet över 130 Hounsfields-enheter räknas som förkalkningar och kan automatiskt kvantifieras med dedicerad programvara. Kalciumscore används för att gradera omfattningen av förkalkningar, 0 är frånvaro av och > 400 innebär utbredda förkalkningar i kransklrsl. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen är relativt låg (cirka 1 mSv).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För en symtomfri person utan känd kransklrsljukdom har kalciumscoring av kransklrsl

- prognostisk betydelse för framtida händelser med mycket låg sannolikhet för kardiovaskulära händelser vid kalciumscore 0 (1 procent under fem år) och högre sannolikhet vid kalciumscore > 400 (13 procent under fem år). Den prognostiska betydelsen är oberoende av riskfaktorer (bestämt som Framingham Risk Score) vid kalciumscore > 300 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kalciumscoring på andel som kommer att genomgå revaskularisering, stresstest och invasiva utredningar hos symptomfri person utan känd kranskärslssjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att bedöma effekten på sjukvårdskostnader vid kalciumscoring av symptomfri person utan känd kranskärslssjukdom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Datortomografi med kalciumscoring utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför nog vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. Stråldosen är relativt låg (cirka 1 mSv).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tio studier, varav nio är prognostiska studier och tre studier som visar på hur den kliniska handläggningen påverkas av kalciumscoring [1-3]. Slutsatserna baseras på 35 950 personer för prognostik och 7 285 personer för klinisk handläggning.

De amerikanska hjärtförbundens riktlinjer [4] ger stöd för att använda kalciumscoring hos personer utan bröstsmärta och utan känd kranskärslssjukdom och intermediär eller hög risk (> 10 procent inom tio år) för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt beräknat utifrån riskfaktorer. Europeiska hjärtförbundets (ESC) riktlinjer [5] anger att kalciumscoring bör övervägas hos personer med intermediär risk. Syftet med kalciumscoring är att ge vägledning till att sätta in primärpreventiv behandling eller att remittera för vidare utredning [6]. Det är dock kontroversiellt om fyndet vid kalciumscoring gör nytta vid vägledning till primärpreventiv behandling med till exempel statiner [7].

Arbetsprov används också för riskvärdering och rekommenderas i första hand vid hög risk för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt hos personer utan symptom och utan känd kranskärslssjukdom [4].

I ESC:s riktlinjer [5] rekommenderas däremot inte kalciumscoring för att diagnostisera eller utesluta kranskärslssjukdom vid symptom på grund av dålig korrelation mellan förkalkningar och förträngningar i kranskärnen. De amerikanska riktlinjerna avråder också från detta [4].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier som visar på om kalciumscoring ger skillnad i utfallet för patienten om det används för att vägleda till behandling saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet för kranskärslssjukdom (prevalens < 30 procent) var kalciumscoring associerat med en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med stress-EKG för diagnostisering av patienter med kranskärslssjukdom (viss hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Kommentar
1	Waugh et al. HTA 2006. [1]	HTA/SÖ 7 kohortstudier 30 599 patienter 2006-02 Effektmått: Prognostisk betydelse	Personer utan bröstsmärta. Medelålder i studien 50-66 år och 47% män.	Relativ risk för hjärtdöd eller hjärtinfarkt var 4,4 (95%KI 3,1-6,4) vid förkalkningar i kranskärnen jämfört med avsaknad av detta. Vid samma Framingham risk score innebär en hög grad av förkalkning i kranskärnen (>300 i kalciumscore) en ökad risk för hjärthändelser jämfört med lägre grad av förkalkning.		Hälsoekonomisk analys visade att det inte fanns bevis för att kalciumscoring skulle vara kostnadseffektivt hos patienter utan bröstsmärta jämfört med klinisk bedömning med riskfaktorer.

2	Budoff et al. JCCT 2013 [3]	Observationsstudie 5351 patienter från två multicenterstudier, MESA (n=2209) och HNR (n=3119) i USA respektive Tyskland. Effektmått: Prognostisk betydelse avseende död, hjärtinfarkt, eller revaskularisering.	Personer utan bröstsmärta och utan känd kranskärslsjukdom Medelålder i studierna 60±8 år och 47% män.	Ökande andel död, hjärtinfarkt eller revaskularisering under 5 år vid ökande grad förkalkning. Cirka 1% av personerna med kalcium score 0 drabbades av dessa händelser under 5 år jämfört med 13% av personerna med kalcium score ≥400. Hazard ratio för död eller hjärtinfarkt efter korrektion för riskfaktorer var signifikant vid kalcium score ≥400 i båda studierna (3.3 resp 3.0) Hazard ratio för död, hjärtinfarkt eller revaskularisering efter korrektion för riskfaktorer var signifikanta i båda studierna vid kalcium score 100-399 (3,3 resp 2,0) och ≥400 i båda studierna (5,4 resp 4,9).	I MESA studien fick deltagarna veta resultatet från undersökningen till skillnad från HNR studien. Trots denna skillnad sågs ingen skillnad i andelen revaskulariseringar mellan studierna.	
---	-----------------------------	--	--	--	---	--

3	Rozanski et al. JACC 2011 [2]	RCT 1934 patienter som randomiserades 2:1 till kalciumscoring och ingen undersökning. Alla genomgick sköterskebesök för rådgivning om riskfaktorer. Primärt effektmått : Skillnad i riskfaktorer efter 4 år. Sekundära effektmått Betydelse för beslut om behandling och utredning samt kostnadsanalys.	Personer utan bröstsmärta och utan känd kranskärslssjukdom Medelålder 59±8 år, 53% män.		En liten skillnad i riskfaktorer efter 4 år hos gruppen som genomgått kalciumscoring med lägre blodtryck och blodfetter samt midjemått hos de med ökat midjemått som utgångsvärde. Personer som genomgick kalciumscoring hade en ökad andel blodtrycksmedicinering, (24 vs 18%), lägre blodtryck (2 mmHg) men ingen skillnad i andel koronarangiografi (3,3 vs 2,9% eller revaskularisering (2,3 vs 1,8%). Det var ingen skillnad i sjukvårdskostnad (4053 vs. 3649 USD). Hos gruppen som genomgick kalciumscoring fanns en signifikant trend för fler stresstest, koronarangiografier och revaskulariseringar vid högre kalciumscore.	
---	-------------------------------	--	--	--	---	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Prognostisk betydelse för framtida händelser	35 950 (9), [1, 3]	En ökad grad av kardiovaskulära händelser ses med ökad kalciumscore hos personer utan bröstsmärta och utan tidigare känd kranskärlssjukdom. Mycket låg sannolikhet för kardiovaskulära händelser vid kalciumscore 0 (1% under 5 år) och högre sannolikhet vid kalciumscore >400 (13% under 5 år), den prognostiska betydelsen är oberoende av riskfaktorer (bestämt som Framingham Risk Score) vid kalciumscore >300	Måttligt starkt (+++)	
Betydelse för beslut om behandling I	7285 (3), [2, 3]	Ingen effekt på andelen revaskulariseringar om kalciumscoring utförs eller ej. Fler stresstest, invasiva utredningar och revaskulariseringar hos patienter med hög kalciumscore.	Otillräckligt (+)	
Betydelse för beslut om behandling II	1934 (1), [2]	Ingen skillnad i sjukvårdskostnader under 4 år efter kalciumscoring	Otillräckligt (+)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Prognostisk betydelse		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ Kohortstudie	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	x	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	x	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)	+1	

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Effektmåttet:		Betydelse för beslut om behandling I	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT Observationsstudier	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmått:	Betydelse för beslut om behandling II		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Rad: A02.01

Tillstånd: Bröstmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom

Åtgärd: Datortomografi av kranskärlen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Åtgärden har prognostisk betydelse för framtida död samt betydelse för beslut om behandling. Evidens saknas för betydelse för förändrat utfall vid behandling. Åtgärden medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärslsjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärslsjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symtom användas [8]. Index-test är datortomografi av kranskärlen (CTA) och referenstestet är invasiv kranskärslröntgen. Bröstmärtan kan vara stabil eller nyttillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Syftet med diagnostiken är dels att upptäcka om signifikant kranskärslsjukdom föreligger som motiverar medicinsk behandling eller revaskularisering men också att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärslröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus.

Datortomografiska bilder tas vid en injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel och rekonstrueras efteråt för att visa på kranskärlen. Arytmier, hjärtfrekvens > 65/min och svårigheter för patienten att ligga still och hålla andan ger problem med bildtagningen och kan göra bilderna otolkbara.

Modern utrustning minskar dessa problem. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen har reducerats med ny teknik, till exempel prospektiv EKG-styrning, med oförändrad diagnostisk säkerhet [9]. De nyaste datortomograferna ger ytterligare lägre stråldos. Stråldosen motsvarar med den nyare utrustningen hos patienter med regelbunden låg hjärtfrekvens mindre än ett års bakgrundsstrålning.

När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [10].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom har datortomografi av kranskärnen

- 90–100 procents sensitivitet och 80–90 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser. Negativt prediktivt värde är högre än 98 procent för att utesluta kranskärslssjukdom hos patienter i den lägre delen av intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom (15–50 procent). Det positiva prediktiva värdet är lägre, 90 procent vid 50 procents sannolikhet för kranskärslssjukdom och 65 procent vid 20 procents sannolikhet för kranskärslssjukdom (starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt eller död hos patienter utan tidigare känd kranskärslssjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling och ger fler invasiva kranskärslsröntgenundersökningar och revaskulariseringar (måttligt starkt vetenskapligt underlag) dock utan förbättrat kliniskt utfall avseende allvarlig kardiovaskulär händelse (begränsat vetenskapligt underlag).

Med en modern datortomograf, vid ett center med stor erfarenhet, är den diagnostiska tillförlitligheten hög för att hitta en person med signifikant stenos upptäckt vid invasiv kranskärslsröntgen. Det negativa prediktiva värdet är dock lägre om patienter i den övre delen av intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom undersöks [11]. Hos en patient med 50 procents sannolikhet för kranskärslssjukdom före datortomografin är det positiva prediktiva värdet av undersökningen 90 procent och det negativa prediktiva värdet 98 procent. Vid lägre pre-test-sannolikhet ökar det negativa prediktiva värdet men det positiva prediktiva värdet sjunker. Vid högre pre-test-sannolikhet är förhållandet det omvända, till exempel vid 73 procent pre-test-sannolikhet är både det positiva och negativa prediktiva värdet 95 procent [12]. Män med ospecifik bröstsmärta, kvinnor under 60 år oavsett symtom och under 70 år vid ospecifik eller atypisk bröstsmärta har lägre än 50 procents pre-test-sannolikhet för obstruktiv kranskärslssjukdom [8].

I ett konsensusdokument från American College of Cardiology och American Heart Association (AHA/ACC) [13] poängteras att överensstämmelsen blir lägre när kranskärslsröntgen med datortomografi (CTA) jämförs med fy-

siologiska tester som fraktionell flödesreserv (FFR) eller myokardscintigrafi. En nyligen publicerad metaanalys fann dock att CTA hade bättre ”negative likelihood ratio” 0,12 jämfört med myokardscintigrafi 0,39 och stressekokardiografi 0,42 när dessa test jämfördes mot FFR [14].

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för vilken prognostisk betydelse CTA har för kardiovaskulära händelser och död hos patienter med tidigare känd kranskärslssjukdom. Hos patienter utan känd kranskärslssjukdom är risken för att få hjärtinfarkt eller dö högre om CTA visar på kranskärslstenoser större än 50 procent jämfört med patienter med lumenförändringar mindre än 50 procent. Patienter med helt normal CTA har ännu lägre risk.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) anger i sina riktlinjer [5] att CTA bör övervägas hos patienter med stabil kärlkramp och sannolikhet för kranskärslssjukdom i den lägre delen av intermediär sannolikhet (15–50 procent). CTA bör övervägas både som första test och efter ett icke-diagnostiskt arbetsprov, myokardscintigrafi eller stressekokardiografi eller om kontraindikation finns för stresstest. En förutsättning är att adekvat datortomografisk teknik och lokal expertkunskap finns. Man avråder från att använda CTA hos patienter med stabil bröstsmärta och tidigare revaskularisering. Liknande rekommendationer finns hos de amerikanska hjärtförbunden [15]. Hos patienter som sökt akut sjukvård på grund av nytillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [16] att CTA bör övervägas som alternativ till invasiv kranskärslsröntgen vid låg till intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom om troponiner och EKG är inkonklusiva.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Datortomografi utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför noga vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. I den randomiserade PROMISE-studien var den kumulativa stråldosen (datortomografi av kranskärlen/myokardscintigrafi och eventuell efterföljande kranskärslsröntgen) högre med myokardscintigrafi jämfört med datortomografi av kranskärlen (12,6 mSv jämfört med 10,1 mSv). Med modern myokardscintigrafi-utrustning kan stråldosen åtminstone halveras och blir då lägre jämfört med invasiv kranskärslsröntgen. Modern datortomografiutrustning ger också avsevärt lägre stråldoser.

För att genomföra kranskärslsröntgen med datortomografi behövs jodhaltigt röntgenkontrastmedel vilket kan påverka njurfunktionen och kan kontraindicera undersökningen vid sänkt njurfunktion och vid kontrastmedelsallergi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 96 studier, varav 91 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet och resterande prognostiska studier samt studier som visar på hur den kliniska handläggningen och utfallet påverkas av datortomografi av kranskärlen [9, 11, 17-23]. Slutsatserna baseras på 9 696 personer för diagnostisk tillförlitlighet, 36 046 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser, 13 869 personer för betydelse för beslut om behandling och 10 003 personer för utfall av behandling.

Saknas någon information i studierna?

Konsensusdokumentet från AHA/ACC [13] påtalar den bias som föreligger eftersom flertalet studier avseende diagnostisk säkerhet utgår från patienter som är planerade att genomgå invasiv kranskärlsröntgen. Dessutom har experter granskat bilderna i studierna vilket innebär att den diagnostiska säkerheten är baserad på att bilderna tolkats av personer med mycket stor erfarenhet.

Randomiserade studier som visar att behandling styrd utifrån icke-invasiv diagnostik ger färre kardiovaskulära händelser saknas. Två stora multicenterstudier pågår som kommer ge information om effektiviteten av att använda datortomografi för att vägleda klinisk handläggning.

RESCUE (NCT01262625) har slutat inkludera patienter och har randomiserat 4 300 patienter med stabil bröstsmärta till initial datortomografi av kranskärnen eller myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen vid behov. Det primära effektmåttet är prognostisk betydelse för kardiovaskulära händelser.

ISCHEMIA (NCT01471522) planeras inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med mer än 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Datortomografi av kranskärnen ingår också. Patientinklusionen väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet av kranskärlssjukdom (prevalens 10 procent) kostade datortomografi mindre i jämförelse med kranskärlsröntgen och är dessutom en icke-invasiv metod (god hälsoekonomisk evidens).

Vid hög sannolikhet av kranskärlssjukdom (prevalens 30, 50 eller 70 procent) kostade datortomografi fortfarande mindre i jämförelse med kranskärlsröntgen, dock skiljde sig kostnader och effekter mycket lite åt (god hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referens-test	Diagnostisk tillförlitlighet – testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI, PPV, NPV)	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Betydelse för förändrat utfall vid behandling	Kommentar
1	Carlsson et al. 2011 [22]	SÖ 1 272 patienter, 13 studier 2010-11	Patienter med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom och stabil bröstsmärta Medelåldern i studierna 57–71 år och 50–79% var män.	I: CTA R: Invasiv konarangiografi	Sensitivitet 94–100% Specificitet 63–94% NPV 90–100% PPV 58–97%				De lägsta värdena på diagnostisk säkerhet sågs i en dansk studie utan stor erfarenhet av CTA.
2	Sun and Ng 2012 [9]	SÖ 1 535 patienter med prospektiv och 2 293 med retrospektiv EKG-styrning, 22 studier 2010-09	Patienter som genomgått CT angiografi. Medelåldern i studierna 44–70 år, 50–90% män.	I: CTA R: Invasiv konarangiografi	Prospektiv EKG-styrning: Sensitivitet: 97,7% (93,7–100%) Specificitet: 92,1% (87,2–97%) Retrospektiv EKG-styrning: Sensitivitet: 95,2%(91–99,5%) Specificitet: 94,4%(88,5–100%)				Diagnostisk tillförlitlighet vid två bildtagningstekniker med CTA som ger olika stråldos, prospektiv EKG-styrning 4,5 mSv och retrospektiv EKG-styrning 13,8 mSv.
3	Gueret et al. 2013 [11]	RCT. Multicenterstudie. 757 patienter.	Patienter med stabil bröstsmärta och varierande grad av sannolikhet för kranskärlssjukdom. Medelålder 61±12 år, 71% män.	I: CTA R: Invasiv konarangiografi	Sensitivitet 91% (88–93%) Specificitet 50% (45–55%) NPV 83% (77–89%) PPV 68% (64–72%)				Falskt negativa fynd var i multivariatanalys associerat med högre ålder, manligt kön, diabetes och hög sannolikhet för kranskärlssjukdom.

4	Li et al. 2014 [12]	SÖ. 91 kohortstudier med 9696 patienter. Analysen är uppdelad i studier som behandlar icke-diagnostiska undersökningar som "positiva fynd" (A) och studier som exkluderar dessa patienter (B). Sökningen inkluderar 2004-2013 med datortomografi med 64-raders eller högre.	Medelålder 54-70 år. Kvot män/kvinnor 0,8-7,1. Inkluderar både patienter med stabil angina och patienter som sökt akut för bröstsmärta.	Indextest: datortomografi av kranskärlen Referens-test invasiv kranskärlsröntgen	A Studier som inkluderar icke-diagnostiska undersökningar. Positive likelihood ratio 7,4 (95% KI 6,0-9,1) Negative likelihood ratio 0,02 (95% KI 0,01-0,03) B Studier som exkluderar icke-diagnostiska undersökningar. Positive likelihood ratio 11,2 (95% KI 8,9-14,0) Negative likelihood ratio 0,01 (95% KI 0,01-0,03)				Lägre diagnostisk tillförlitlighet i studier med >64-raders datortomografi jämfört med 64 rader. Detta föreslås bero på att indikationerna har blivit vidare och att t.ex. patienter med högre hjärtfrekvens nu inkluderas i studierna. Heterogeniteten i de nyare studierna är större än i de med 64-raders datortomografi. Stråldosen i studierna varierar från 0,8-21 mSv. De lägre stråldoserna ses i studier som använder nyare utrustning med mer än 64 detektorer.
5	Hulten et al. 2013 [18]	Kohortstudie 16 451 patienter följda i median 2 år	Patienter med misstänkt kranskärlssjukdom. 58±12 år, 55% män	Effektåtgång: Död eller hjärtinfarkt		Andelen patienter som dog eller fick hjärtinfarkt vid normal CTA 0,5%, <50% stenosis 1,6% och >50% stenosis 3,8%			Patienter med känd kranskärlssjukdom exkluderades.

6	Hulten et al. 2011 [21]	SÖ 9 592 patienter 18 studier 2010-03	Patienter med misstänkt kranskärslssjukdom. 3 557 patienter med normal CTA och 6 035 med kranskärslssjukdom vid CTA. Medelåldern i studierna 54–67 år, 32–73% män	Effektmått: MACE (död, hjärtinfarkt, instabil angina eller re-vaskularisering).		Normal CTA 0,17% MACE/år (död och hjärtinfarkt 0,15%/år). Positiv CTA 8,8% MACE/år (död och hjärtinfarkt 3,2%/år). Gruppen med <50% stenosis vid CTA hade lägre MACE jämfört med >50% stenosis Negative likelihood ratio för MACE: 0,008 (0,003–0,21). Positive likelihood ratio 1,7 (1,4–2,0)			4 studier inkluderade patienter med känd kranskärslssjukdom.
7	Dedic et al. 2013 [17]	SÖ 1: 497 patienter 3 studier 2: 916 patienter 10 studier 2011	Patienter med misstänkt akut koronart syndrom. Medelålder i studierna 48–66 år och andelen män 19–78%.	Effektmått 1: Hjärtinfarkt eller AKS vid vårdtillfället. 2: Påvisbar signifikant kranskärslssjukdom	1: Sensitivitet 94% (95% KI, 74%–99%) Specificitet 73% (46%–90%) 2: Sensitivitet 93% (84%–97%) Specificitet 90% (83%–95%)				Jämförelse med myokardscintigrafi och stressekardiografi som har liknande resultat.

8	Hulten et al. 2013 [20]	SÖ 4 studier Grupp 1:1 869 CTA, Grupp 2:1 397 klinisk rutin 2012-07	Patienter med misstänkt akut koronart syndrom men negativt första troponin och normala eller icke-diagnostiskt EKG. Medelålder i studierna 49–54 år och 47% män.			Inga dödsfall i studierna. Det lilla antal hjärtinfarkter som sågs var framförallt vid första vårdtillfället och kan därför inte relateras till utredningsstrategi.	Metaanalys visar ett ökat antal invasiva kranskärlsröntgenundersökningar (8,4 vs 6,3%) och PCI/CABG (4,6 vs 2,6%) i gruppen som genomgått CTA jämfört med klinisk rutin.		Patienter med känd kranskärlssjukdom exkluderades. Man konkluderar att CTA hos patienter med låg- intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom med bröstsmärta är säkert men resulterar i att fler patienter utreds och behandlas invasivt.
9	Linde et al. 2013 [19]	RCT 1 299 pat med CTA 2 301 handläggande enligt klinisk rutin (arbetsprov i första hand och myokardscintigrafi vid behov)	Patienter med misstänkt akut koronart syndrom men som skrivits ut med negativa troponiner och normala eller icke-diagnostiska EKG. Medelålder 56±12 år, 57% män	1.Indextest CTA. 2.Indextest Arbetsprov (76%) eller myokardscintigrafi (22%) Referens-test: Invasiv konarangiografi	Positivt prediktivt värde 1.CTA: 71% 2.Klinisk rutin: 31%	Vid jämförelse av ett samlat effektmått med död, hjärtinfarkt, instabil angina samt återinläggning pga bröstsmärtor vid 120 dagar fanns ingen signifikant skillnad mellan grupp 1 (3%) och grupp 2 (5%). Återinläggning pga bröstsmärtor var den vanligaste händelsen.	Högre grad av revaskularisering med PCI/CABG i gruppen med CTA (10%) jämfört med klinisk rutin (4%).		Högre stråldos i CTA-gruppen (median 6,1 mSV, IQR 4,2–12,6 mSV) jämfört med klinisk rutin (median 0 mSV, IQR 0–5,7 mSV).

1 0	Douglas et al. [23]	RCT	N=10003 Medelålder 61 år, 58% kvinnor. 2 års uppföljning N=4692 genomgick initial fysiologisk dia- gnostik (arbetsprov, stressekokardiografi eller myokardiscin- tigrati) N=4686 patienter genomgick initial datortomografi av kranskärl	Primärt effektmått: Död, hjärt- infarkt, sjukhusin- läggning för instabil angina, allvarlig komplika- tion orsa- kad av kardiovas- kulärt in- grepp eller det dia- gnostiska testet. Sekundärt effektmått: Kranskärls- röntgen utan signi- fikanta stenoser samt strål- dos.		Ingen statistisk skillnad mellan grupperna avse- ende det primära effektmåttet. 3.3% med initial CT och 3.0% med initial fysiologisk test dog eller genomgick allvarlig kardiovas- kulär händelse under 2 år.	Sekundärt ef- fektmått var utfall avseende kranskärlsrönt- gen. I gruppen med fysiologisk diagnostik ge- nomgick 8% kranskärlsrönt- gen varav 53% var utan signifi- kanta stenoser. I gruppen med datortomografi genomgick fler patienter uppföl- jande krans- kärlsrönt- gen(12%) med lägre andel utan signifikanta stenoser (28%).	Revaskularisering inom 90 dagar gjordes på 3% i gruppen med initial fysiologisk test och 6% i gruppen med initial datortomo- grafi. Detta var dock inte initialt definierat som ett effektmått.	Stor prospektiv ran- domiserad studie som visar på att datorto- mografi eller fysiolo- gisk test har samma prognostiska utfall hos patienter med intermediär sannolik- het (53%) för krans- kärslssjukdom. Initial datortomografi leder till fler kranskärlsrönt- gen och revaskulari- seringar jämfört med fysiologisk diagnostik utan skillnad i pro- gnos på gruppnivå. Den kumulativa strål- dosen var lägre för datortomografi 10.1 mSv jämfört med myokardscintigrati 12.6 mSv.
--------	------------------------	-----	---	---	--	--	---	--	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet	9 696 (91 studier) , [9, 11, 12, 17, 22]	Med modern CT-maskin och center med hög erfarenhet är den diagnostiska tillförlitligheten hög för att hitta signifikant stenosis upptäckt vid invasiv kranskärlsröntgen (sensitivitet 90–100% och specificitet 80–90%). CT har hög diagnostisk tillförlitlighet med negativt prediktivt värde >98% för att utesluta kranskärlssjukdom hos patienter med <50% sannolikhet för kranskärlssjukdom. Det positiva prediktiva värdet är lägre, 90% vid 50% sannolikhet för kranskärlssjukdom och 65% vid 20% sannolikhet för kranskärlssjukdom.	Starkt (++++)	
Prognostisk betydelse för framtida händelser	36 046 (20 studier), [18, 21, 23]	En ökad grad av "major adverse cardiac events" ses med ökad sjuksgrad vid CTA hos patienter utan tidigare känd kranskärlssjukdom.	Måttligt starkt (+++)	Det föreligger däremot ett otillräckligt underlag om det prognostiska värdet av CTA hos patienter med känd kranskärlssjukdom
Betydelse för beslut om behandling	13 869 (6 studier), [19, 20, 23]	När CTA används som indextest för bedömning av bröstsmärta ses en ökad grad av invasiva kranskärlsröntgenundersökningar och revaskularisering.	Måttligt starkt (+++)	
Betydelse för förändrat utfall vid behandling	10 003 (1 studie), [23]	Fler revaskulariseringar vid initial diagnostik med CTA jämfört med initial fysiologisk diagnostik vilket ej gav bättre utfall avseende allvarlig kardiovaskulär händelse.	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:		Diagnostisk tillförlitlighet	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic Accuracy Study (++++)	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Varierande utrustning och de flesta studier är gjorda i center med stor erfarenhet av CTA.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmått:	Prognostisk betydelse		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ Observationsstudie	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		Samstämmiga fynd med relativt starka prognostiska data i SÖ:n och kohortstudien.
	Ja (+1)	+1	
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Betydelse för beslut om behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ RCT	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Betydelse för förändrat utfall vid behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT	++++	En RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studie från Nordamerika.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		Andel revaskularisering var ej predefinerat effektmått men var kraftigt skilt mellan grupperna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Endast en RCT. Denna är dock stor.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 131218 (slutsökning 150410)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
15.		((((Computed tomography[ti] OR Computer Assisted Tomography Or CAT Scan[tiab]) NOT medline[sb])) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	292601
16.		(((((("Chest Pain"[Mesh] OR chest pain[tiab])) AND ("Coronary Disease/diagnosis"[Mesh] OR coronary[ti])) OR (((stable angina pectoris[tiab] OR angina pectoris[ti] OR coronary artery[ti] OR ischemic heart[ti])) AND diagnosis[tw])) OR ("Angina, Stable/diagnosis"[Mesh] OR "Angina Pectoris/diagnosis"[Mesh] OR "Coronary Disease/diagnosis"[Mesh])	87184
17.		15 AND 16	6582
18.		Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish	167 (22)
19.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2010/01/01, English, Norwegian, Swedish, Danish	62 (47)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-04-10			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees	CDSR: 20 DARE: 247 Central: 4585 HTA: 87
2	FT/TI, AB, KW	"chest pain":ti,ab,kw	CDSR: 40 DARE: 32 Central: 1506 HTA: 15
3		1 OR 2	CDSR: 54 DARE: 247 Central: 5589 HTA: 89
4	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 1 DARE: 68 Central: 710 HTA: 37
5	FT/TI, AB, KW	coronary or "angina pectoris" or "coronary artery" or "ischemic heart":ti or "stable angina pectoris":ti,ab,kw	CDSR: 51 DARE: 919 Central: 17274 HTA: 306
6	FT/TI, AB, KW	diagnosis:ti,ab,kw	CDSR: 610 DARE: 856 Central: 32325 HTA: 571
7		(4 OR 5) AND 6	CDSR: 7 DARE: 25 Central: 675 HTA: 27

8	MeSH	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 8 HTA: 0
9	MeSH	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 22 Central: 400 HTA: 4
10		4 OR 8 OR 9	CDSR: 1 DARE: 87 Central: 1041 HTA: 40
11		3 AND (7 OR 10)	CDSR: 3 DARE: 27 Central: 550 HTA: 11
12	MeSH	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	CDSR: 8 DARE: 409 Central: 3150 HTA: 191
13	FT/TI, AB, KW	"computed tomography":ti or "computer assisted tomography" or "CAT Scan":ti,ab,kw	CDSR: 9 DARE: 145 Central: 2413 HTA: 95
14		12 OR 13	CDSR: 13 DARE: 425 Central: 5090 HTA: 217
15.		11 AND 14	CDSR: 0 DARE: 3 Central: 22 HTA: 2
16.		15 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 6 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A02.02

Tillstånd: Bröstmärta och intermediär sannolikhet för
kranskärslsjukdom

Åtgärd: Kranskärslsröntgen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden är invasiv och medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärslsjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärslsjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symptom användas [8]. Invasiv kranskärslsröntgen används vanligtvis som referenstest och därför saknas oberoende referenstest. Däremot har jämförelser med fraktionell flödesreserv (FFR) visat dåligt samband mellan stenosgraden och den fysiologiska effekten av en stenos [24].

Bröstmärtan kan vara stabil eller nyttillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Syftet med diagnostiken är dels att upptäcka om signifikant kranskärslsjukdom föreligger som motiverar medicinsk behandling eller re-vaskularisering. En kateter läggs via radial- eller femoralartären till kranskärslmyningen och bilder tas vid en injektion av jodbaserat röntgenkontrastmedel. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning och har en liten risk för komplikationer i och med kateterinförandet.

När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [10].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har kranskärlsröntgen

- prognostisk betydelse där graden av patologi är relaterad till risken för hjärtinfarkt och död (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling där initial kranskärlsröntgen leder till fler revaskulariseringar (begränsat vetenskapligt underlag)
- betydelse för utfall av behandling där kranskärlskirurgi (CABG) minskade mortaliteten hos patienter med trekärlssjukdom eller vänster huvudstamstenos, men effekten av PCI vid stabil bröstsmärta vid 1–3-kärlssjukdom skilde sig dock inte från enbart medicinsk terapi (begränsat vetenskapligt underlag).

Det prognostiska värdet av kranskärlsröntgen avseende risken för framtida död och hjärtinfarkt är välbelagt [4, 5]. Studier med invasiv kranskärlsröntgen inkluderar dock oftast patienter med känd kranskärlssjukdom vilket gör att överförbarheten till patientgruppen med intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom är svårvärderad. Detta gör att det vetenskapliga underlaget för denna patientgrupp är måttligt starkt.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) rekommenderar i sina riktlinjer [5] icke-invasiv diagnostik hos patienter med bröstsmärta och intermediär sannolikhet (10–85 procent) för kranskärlssjukdom. Kranskärlsröntgen förordas hos patienter med stabil, typiskt anginös bröstsmärta i kombination med sänkt ejektionsfraktion (< 50 procent) där revaskularisering bedöms vara lämplig. Hos patienter med hög sannolikhet för bröstsmärta (> 85 procent) och svåra symptom eller tecken på hög risk rekommenderas också kranskärlsröntgen. En förutsättning är att revaskularisering övervägs vid positiva fynd. Liknande rekommendationer finns hos de amerikanska hjärtförbunden [4]. Hos patienter som sökt akut sjukvård på grund av nyttillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [16] invasiv kranskärlsröntgen när EKG eller troponiner talar för akut koronart syndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kranskärlsröntgen utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför nog vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och yngre patienter. För att genomföra kranskärlsröntgen behövs jodhaltigt röntgenkontrastmedel vilket kan påverka njurfunktionen och kan kontraindicera undersökningen vid sänkt njurfunktion och vid kontrastmedelsallergi. Komplikationer ses i 0,5–2 procent av fallen, huvudsakligen blödningar som kräver blodtransfusioner. Dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke ses sällan (0,1–0,2 procent) [5].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår nio studier, varav åtta är prognostiska studier samt en studie som visar på hur andelen revaskulariseringar påverkas av kranskärlsröntgen [25–27]. Slutsatserna baseras på 4 924 personer för prognostisk bety-

delse för framtida händelser samt 11 372 personer för betydelse för beslut om behandling.

Saknas någon information i studierna?

Invasiv kranskärlsröntgen används vanligtvis som referenstest och därför saknas oberoende referenstest för att avgöra den diagnostiska tillförlitligheten.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Betydelse för förändrat utfall vid behandling	Kommentar
1	Yusuf et al. Lancet 1994. [25]	SÖ. 7 randomiserade studier 1972–1984. n=2 649	Randomisering till kranskärlskirurgi n=1 324 eller till medicinsk behandling n=1 325 97% män, medelålder 50,8 år, 60% tidigare hjärtinfarkt. Gräns för stenosis var >50%.	Ökad grad av mortalitet om kranskärlsröntgen visar på mer allvarlig sjukdomsgrad i gruppen som ej genomgick kranskärlskirurgi. 1-kärlssjuka 9,9%, 2-kärlssjuka 11,7%, 3-kärlssjuka 17,6% och vänster huvudstamsstenos 36,5% mortalitet vid 5 års uppföljning.		Kranskärls kirurgi gav bättre överlevnad vs. medicinsk behandling hos patienter med vänster huvudstamsstenos (68% lägre mortalitet, KI 30–85%) eller 3-kärlssjuka (42% lägre mortalitet, KI 20–58%) vid kranskärlsröntgen.	
2	Mancini et al. Am Heart J 2013. [26]	RCT.	N=2 275 som randomiserats till PCI eller enbart medicinsk behandling i COURAGE studien. Medelålder 62 år, 85% män. Inkluderar patienter med tidigare hjärtinfarkt (38%), PCI (15%) och kranskärlskirurgi (11%). Gräns för stenosis var >50%	Ökad grad av mortalitet om kranskärlsröntgen visar på mer allvarlig sjukdomsgrad oberoende av PCI eller enbart medicinsk behandling. Vid ejektionsfraktion >50% har 1-kärlssjuka 4–5% mortalitet, 2-kärlssjuka 7–8% och 3-kärlssjuka 10% mortalitet vid 4,6 års uppföljning. Vid ejektionsfraktion <50% var mortaliteten högre. Även ökad frekvens av hjärtinfarkt vid mer allvarlig sjukdomsgrad på kranskärlsröntgen (hazard ratio 1,53, KI 1,30–1,81).		Ingen skillnad i mortalitet eller hjärtinfarkt mellan gruppen som behandlades med PCI eller enbart medicinsk behandling oberoende av sjukdomsgrad på kranskärlsröntgen.	

3	Shaw et al. JACC 1999 [27]	Kohortstudie n=11 372 7 center Prospektiv ej randomiserad inklusion av pati- enter, uppföljning av händelser i 2,5±1,5 år.	Stabil kranskärlssjukdom n=5 423 remitterade för krans- kärlsröntgen, 62±12 år, män 62% N=5 826 remitterade för myo- kardscintigrafi, 64±12 år, män 64%. Samma pre-test sannolikhet för kranskärlssjukdom mellan grupperna Effektmått: Är det skillnad i utfall avseende kostnad samt andelen dödsfall eller hjärtin- farkt om patienter utreds med initial kranskärlsröntgen eller myokardscintigrafi.		75% fler revas- kuleriseringar i gruppen med initial krans- kärlsröntgen.	Ingen skillnad i prognos avseende död eller hjärt- infarkt mellan gruppen med initial kranskärls- röntgen eller myo- kardscintigrafi (p>0,20)	Hälsoekonomisk analys visade att initial myo- kardscintigrafi gav 30–40% lägre kostnad över 3 år jämfört med initial krans- kärlsröntgen vilket framförallt förklarades av högre kostnader hos patienter med normala fynd vid krans- kärlsröntgen.
---	----------------------------------	--	--	--	---	--	---

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (samanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Prognostisk betydelse för framtida händelser	4 924 patienter (8 studier), [25, 26]	Prognostisk betydelse där graden av patologi är relaterad till risken för hjärtinfarkt och död	Måttligt starkt (+++)	
Betydelse för beslut om behandling	11 372 patienter (1 studie) [27]	Vid myokardscintigrafi som initialt diagnostiskt test ses 40% färre revaskulariseringar men ingen skillnad i prognos avseende död och hjärtinfarkt jämfört med invasiv kranskärlsröntgen som initialt diagnostiskt test.	Begränsat (++)	
Betydelse för utfall av behandling	4 924 patienter (8 studier), [25, 26]	Kranskärlskirurgi (CABG) minskade mortaliteten hos patienter med trekärlssjukdom eller vänster huvudstamstenos i äldre studier jämfört med medicinsk behandling, effekten av PCI vid stabil bröstsmärta vid 1–3 kärlssjukdom skilde sig dock inte från optimal modern medicinsk terapi	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Prognostisk betydelse		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ RCT	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna innefattar framförallt patienter med känd kranuskärslsjukdom och tidigare hjärtinfarkt. Få kvinnor i studierna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		De äldre studierna har högre mortalitet jämfört med COURAGE studien vilket kan bero på t.ex. bättre medicinsk terapi.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant		Starkt samband

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		mellan graden av patologi och prognostiska data.
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmått:	Betydelse för beslut om behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Kohortstudie	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Viss osäkerhet	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Betydelse för utfall vid behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ RCT (++++)	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna innefattar framförallt patienter med känd kranuskärslsjukdom och tidigare hjärtinfarkt. Få kvinnor i studierna
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		Väsentligt olika resultat vid äldre studier med kranuskärslkirurgi (CABG) och COURAGE. Detta kan bero på mer effektiv medicinsk behandling.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)	X	

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 131218			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		("Coronary Angiography"[Mesh]) OR ((coronary angiograph*[tiab] OR coronarography[tiab]) NOT Medline[sb])	48641
2.		(((((("Chest Pain"[Mesh] OR chest pain[tiab])) AND ("Coronary Disease/diagnosis"[Mesh] OR coronary[ti])))) OR (((stable angina pectoris[tiab] OR angina pectoris[ti] OR coronary artery[ti] OR ischemic heart[ti])) AND diagnosis[tw])) OR ("Angina, Stable/diagnosis"[Mesh] OR "Angina Pectoris/diagnosis"[Mesh] OR "Coronary Disease/diagnosis"[Mesh])	87184
3.		1 AND 2	27533
4.		Filters activated: Systematic Reviews, English, Norwegian, Swedish, Danish	380

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A02.03

Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom

Åtgärd: Myokardscintigrafi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Evidens finns för att åtgärden har betydelse för beslut om behandling samt för förändrat utfall. Åtgärden medför strålningsbelastning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom. Intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom definieras som 10–85 procents sannolikhet och detta innebär att man före det diagnostiska testet inte kan säga om det föreligger signifikant kranskärslssjukdom eller inte. För att bestämma pre-test-sannolikhet för ”obstruktiv kranskärslssjukdom” kan kriterier utifrån ålder, kön och symptom användas [8]. Bröstsmärtan kan vara stabil eller nyttillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Åtgärden är myokardscintigrafi, ett diagnostiskt test som visar på hjärtmuskelnns genomblödning (perfusion). Syftet med diagnostiken är dels att påvisa om signifikant kranskärslssjukdom med ischemi föreligger och vägleda till medicinsk behandling eller revaskularisering, dels att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärslsröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus. En radioaktiv isotop som visar på perfusionen till viabla celler ges vid stressprovokation med arbetsprov eller farmakologiskt med till exempel adenosin. Vid normal bild med jämn perfusion och normal systolisk vänsterkammarfunktion och volym är undersökningen klar. Om någon del är misstänkt patologisk ges isotop även i vila för att jämföra med stressbilden. Patologi i stress som inte finns i vila visar på provocerbar ischemi. Undersökningen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning men stråldosen är relativt låg om modern teknik används (motsvarande 1–2 års bakgrundsstrålning). Nedsatt njurfunktion är inte något hinder för undersökningen eftersom röntgenkontrastmedel inte ges.

Överensstämmelsen är dålig mellan den fysiologiska effekten av en koronarstenos och graden av stenos. Vid jämförelse med ett anatomiskt test som kranskärslsröntgen som visar på stenosgrad och ett test som visar på perfusionen såsom myokardscintigrafi, kan därför överensstämmelsen inte vara 100 procent. När effekten av ett diagnostiskt test bedöms, värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [10].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom har myokardscintigrafi

- 85–90 procents sensitivitet och 75–80 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser, sensitiviteten är lägre (75 procent) vid tre-kärlssjukdom (starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse: det negativa prediktiva värdet är 99 procent för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd och ökad grad av patologi vid undersökningen är associerad med ökad risk för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd (starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling: antalet revaskulariseringar blir lägre med oförändrad morbiditet och mortalitet om man använder myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test som initial diagnostik vid stabil kranskärlssjukdom i stället för invasiv kranskärlsröntgen och andelen kranskärlsröntgen blir också 40–50 procent lägre om myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test används i stället för initial datortomografi av kranskärnen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för förändrat utfall vid behandling: patienter med hög grad av ischemi detekterat med myokardscintigrafi har bättre överlevnad vid revaskularisering jämfört med enbart medicinsk behandling och patienter med ingen eller ringa ischemi har bättre överlevnad med enbart medicinsk behandling och andelen allvarliga kardiovaskulära händelser är också oförändrad vid myokardscintigrafi eller annat fysiologiskt test jämfört med datortomografi som initialt test trots fler revaskulariseringar i gruppen med datortomografi av kranskärnen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Myokardscintigrafi utsätter patienten för joniserande strålning och nytta bör därför nog vägas mot risk och så låg stråldos som möjligt användas, särskilt hos kvinnor i fertil ålder och barn. I den randomiserade PROMISE-studien var den kumulativa stråldosen högre med myokardscintigrafi jämfört med datortomografi av kranskärnen (12,6 mSv jämfört med 10,1 mSv). Med modern myokardscintigrafi-utrustning kan stråldosen åtminstone halveras jämfört med dessa siffror och blir då lägre jämfört med invasiv kranskärlsröntgen. Modern datortomografiutrustning ger också avsevärt lägre stråldoser.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 187 studier, varav 149 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet, 35 prognostiska studier och 4 studier avseende kliniska handläggning [17, 23, 27-35]. Slutsatserna baseras på 20 316 patienter för diagnostisk tillförlitlighet och 26 822 patienter för prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt och död, 21 375 patienter för betydelse för beslut om

behandling och 23 872 patienter för betydelse för förändrat utfall vid behandling.

Den diagnostiska tillförlitligheten är hög med myokardscintigrafi för att hitta en person med signifikant stenosis vid kranskärlsröntgen. Den prognostiska betydelsen av utfallet från myokardscintigrafi för både hjärtinfarkt och död är rikligt dokumenterad med ett högt negativt prediktivt värde och ökat antal händelser vid ökad grad ischemi. Detta gör att Europeiska hjärtförbundet (ESC) i sina riktlinjer [5] rekommenderar en snar kranskärlsröntgen vid ischemi mer än 10 procent av vänsterkammaren. Observationsstudier har visat att medicinsk terapi ger bättre överlevnad hos patienter med ingen eller ringa ischemi vid myokardscintigrafi. Patienter med måttlig eller uttalad ischemi vid myokardscintigrafi (mer än 10 procent av vänsterkammaren) har bättre överlevnad vid revaskularisering jämfört med enbart medicinsk terapi. Däremot saknas det randomiserade studier med definierat primärt effektmått om fysiologiskt test som vägledning till revaskularisering eller enbart medicinsk terapi förbättrar patientens överlevnad. ISCHEMIA-studien pågår för att klarlägga detta (se nedan).

ESC anger i sina riktlinjer [5, 36] att myokardscintigrafi rekommenderas hos patienter med stabil bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom särskilt om det finns EKG-förändringar som försvårar bedömningen av ett arbetsprov. Myokardscintigrafi ska inte användas hos patienter med låg sannolikhet för kranskärlssjukdom. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom men lindriga symtom kan myokardscintigrafi användas för att vägleda om kranskärlsröntgen bör utföras. De amerikanska riktlinjerna har liknande rekommendationer [15, 37].

Saknas någon information i studierna?

Två stora multicenterstudier pågår som kommer ge information om effektiviteten av att använda myokardscintigrafi för att vägleda den kliniska handläggningen.

RESCUE (NCT01262625) har avslutat patientinklusionen och planerar att randomisera 4 300 patienter med stabil bröstsmärta till initial datortomografi av kranskärlen eller myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen vid behov. Det primära effektmåttet är prognostisk betydelse för kardiovaskulära händelser.

ISCHEMIA (NCT01471522) planerar att inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med mer än 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Patientinklusionen väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid låg sannolikhet för kranskärlssjukdom (prevalens 10,5 och 30 procent) är myokardscintigrafi följt av kranskärlsröntgen associerad med en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom (prevalens över 50 procent) är myokardscintigrafi följt av

kranskärlsröntgen associerat med högre kostnader och sämre effekt jämfört med enbart kranskärlsröntgen (viss hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referens-test	Diagnostisk tillförlitlighet – testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI, PPV, NPV)	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Betydelse för förändrat utfall vid behandling	Kommentar
1	Parker et al. 2012 [29]	SÖ 11 212 patienter, 113 kohortstudier, 2012-01	Känd och misstänkt kranskärlsjukdom. Medelålder i studierna 45–72 år	I:Myokards cintigrafi K:Invasiv kranskärlsröntgen (IKA)	Sensitivitet 88,3% (86,5–90,0%) Specificitet 76,0% (72,4–79,4%)				Poolad jämförelse visade att PET har något högre sensitivitet (92,6%) men samma specificitet (81,3%).
2	Mahajan et al. 2010 [33]	SÖ 2 310 patienter, 15 kohortstudier, 2007	Patienter med hög andel kranskärlssjukdom. Medelålder i studierna 51–63 år och andelen män 54–88%.	I:Myokards cintigrafi K:Invasiv kranskärlsröntgen (IKA) där trekärlssjukdom eller stenoser i vänster huvudstam rapporterats.	Sensitivitet 75% (72–78%) Specificitet 48% (35–68%) Specificiteten är "falskt" låg då ett patologiskt fynd hos patienter med en eller tvåkärlssjuka räknats som falskt positivt.				Jämförelse med stressekardiografi som visade högre sensitivitet.

3	Dedic et al. 2013 [17]	SÖ 1: 2 887 vila 12 kohortstudier 2a: 1 669 vila 7 ko- hortstudier 2b: 2 826 7 kohort- studier 2011	Patienter med miss- tänkt akut koronart syndrom. Medelålder i studierna 49–64 år och andelen män 40–72%.	Indextest: Myo- kardscin- tigrati Referens- test: 1. Hjärtinfarkt eller AKS vid vårdtill- fället. 2. Påvisbar signifikant kranskärls- sjukdom eller allvar- lig kardio- vaskulär händelse	1.Sensitivitet 91% (95% KI, 85%–95%) Specificitet 76% (64%–85%) 2a.Sensitivitet 80% (64%– 90%) Specificitet 83% (70%– 91%) 2b.Sensitivitet 92% (84%– 97%) Specificitet 88% (78%– 94%)				Högst diagnos- tisk säkerhet med myo- kardscintigrati i vila och arbete. Jämförelse med CTA och stres- sekokardiografi som visade liknande resul- tat.
4	Metz et al. 2007 [35]	SÖ 1: 8 008 patienter, 17 kohort- studier 2: 1 756 patienter, 10 kohort- studier 2005-05	Misstänkt eller känd kranskärls- sjukdom 1. Medelålder 54 år och andelen män 66% 2. Medelålder 52 år och andelen män 64%.	Effektått: Prognos- tiskt utfall av en nor- mal studie avseende: 1.Hjärtöd eller hjärt- infarkt 2.Revaskul arisering eller insta- bil angina		1. Vid normalt fynd 0,45%/år hjärtöd eller hjärtinfarkt, NPV 98,8% (98,5– 99,0%) 2. Vid normalt fynd 1,3%/år revaskularise- ring eller instabil angina, NPV 96,6% (95,6– 97,4%)			Något högre NPV vid studier med Tech- netium jämfört med Tallium. Jämförelse med stressekokardi- ografi som har liknande resul- tat.

5	Rai et al. 2012 [28]	SÖ 1 044 patienter 5 kohort- studier Prognos- tisk bety- delse av myo- kardscin- tigrati hos patienter över 65 år	Misstänkt eller känd kranskärts- sjukdom och ålder>65 år, medelålder 71–83 år, andelen män 38–63%	Effektått: hjärtdd eller hjärt- infarkt		Vid patologisk myokardscin- tigrati 10,9%/år hjärtdd eller hjärtinfarkt men vid normalt fynd 1,3%/år.			
---	-------------------------	---	---	--	--	---	--	--	--

6	Shaw et al. 1999 [27]	Kohortstudie n=11 372 7 center Prospektiv ej randomiserad inklusion av patienter bröstsmärta och antingen initial kranskärlsröntgen eller myokardscintigrafi, Uppföljning av revaskularisering och allvarliga hjärthändelser i 2,5±1,5 år.	Stabil kranskärlssjukdom n=5 423 remitterade för kranskärlsröntgen, 62±12 år, män 62% N=5 826 remitterade för myokardscintigrafi, 64±12 år, män 64%. Samma pretest sannolikhet för kranskärlssjukdom mellan grupperna	Effektmaß: Är det skillnad i utfall avseende kostnad samt andelen dödsfall eller hjärtinfarkt om patienter utreds med initial kranskärlsröntgen eller myokardscintigrafi			34% av patienterna med initial MPS remitterades för kranskärlsröntgen. 75% fler revaskuleriseringar i gruppen med initial kranskärlsröntgen.	Ingen skillnad i prognos avseende död eller hjärtinfarkt mellan gruppen med initial kranskärlsröntgen eller myokardscintigrafi (p>0,20)	Hälsoekonomisk analys visade att initial myokardscintigrafi gav 30–40% lägre kostnad över 3 år jämfört med initial kranskärlsröntgen vilket framförallt förklarades av högre kostnader hos patienter med normala fynd vid kranskärlsröntgen.
---	-----------------------	--	---	--	--	--	--	---	--

7	Hachamovitch et al. 2011 [32]	Kohortstudie med 13 555 patienter för att undersöka betydelsen av fyndet vid myokardscintigrafi för utfallet av behandling	Medelålder 67 år och andelen män 61%. Tidigare ej känd kranskärlssjukdom n=8 797 Tidigare revaskularisering n=1 542 Tidigare hjärtinfarkt n=3 216	Effektmått: Om resultatet av myokardscintigrafi påverkar överlevanden vid val av medicinsk behandling eller revaskularisering					Patienter med ökande grad av ischemi vid myokardscintigrafi hade bättre effekt på överlevnaden vid revaskularisering jämfört med enbart medicinsk behandling (hazard ratio 0,9–0,7). Vid ingen eller begränsad ischemi sågs bättre överlevnad med medicinsk behandling (hazard ratio 1,3–1,5).	
---	-------------------------------	--	--	---	--	--	--	--	---	--

8	Shaw et al. 2008 [30]	RCT Jämförelse av optimal medicinsk terapi med och utan revaskularisering för att minska ischemi bedömt med myokardscintigrafi och se om detta var associerat till hjärtinfarkt och död	Medelåldern i PCI-gruppen och gruppen med enbart medicinsk behandling var 62 respektive 64 år och andelen män 90% respektive 85% n=314 Substudie till COURAGE					Patienter med mer uttalad ischemi hade bättre utfall vid revaskularisering jämfört med enbart medicinering. Resultaten var dock inte signifikanta vid korrigering för risk.	Studien var ej designad med tillräcklig power för att visa på skillnad i hjärtinfarkt och död utifrån grad av ischemi.
---	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	---

9.	Hachamovitch et al. 2003 [34]	Kohortstudie av patienter med normal myokardscintigrafi. Innefattar även jämförelse med patienter som har patologisk scintigrafi.	n=7 376, 1.Patienter utan tidigare känd kranskärlssjukdom, n=6 046 medelålder 61 år, 51% män. 2.Patienter med tidigare känd kranskärlssjukdom n=1 330, medelålder 66 år, 56% män 1,8 års uppföljning	Effektmått: hjärtdöd eller hjärtinfarkt		Vid normal myokardscintigrafi sågs 0,4% och 1,4% allvarliga hjärthändelser per år hos patienter utanrespektive med tidigare känd kranskärlssjukdom. Det var ingen skillnad i prognostisk betydelse mellan kvinnor och män i hela gruppen (0,6%/år). Hos diabetiker sågs 1,8% allvarliga hjärthändelser per år hos kvinnor och 1,0% hos män.			Även jämförelse med 8 019 med patologiskt scintigrafi och 3,7% allvarliga hjärthändelser per år
10	Edenbrandt et al. 2013 [31]	Kohortstudie	n=3 426, medelålder 62 år, 55% kvinnor. 6,2 års uppföljning	Effektmått: Akut koronart syndrom eller död av ischemisk kardiell genes		Vid normal myokardscintigrafi sågs 0,9% allvarliga hjärthändelser per år.			Svensk prognostisk studie med liknande resultat som tidigare internationella studier.

1 1	Douglas et al. 2015 [23]	RCT	N=10 003 Medelålder 61 år, 58% kvinnor. 2 års uppföljning N=4 692 genomgick initial fysiologisk diagnostik (arbetsprov, stressekorkariografi eller myokardscintigrafi) varav N=3 159 myokardscintigrafi N=4 686 patienter genomgick initial datortomografi kranskärl	Primärt effektmått: Död, hjärtinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, allvarlig komplikation orsakad av kardiovaskulärt ingrepp eller det diagnostiska testet. Sekundärt effektmått: Kranskärlsröntgen utan signifikanta stenoser samt stråldos.		Ingen statistisk skillnad mellan grupperna avseende det primära effektmåttet. 3.3% med initial CT och 3.0% med initial fysiologisk test dog eller genomgick allvarlig kardiovaskulär händelse under 2 år.	Sekundärt effektmått var utfall avseende kranskärlsröntgen. I gruppen med fysiologisk diagnostik genomgick 8% kranskärlsröntgen varav 53% var utan signifikanta stenoser. I gruppen med datortomografi genomgick fler patienter uppföljande kranskärlsröntgen(12%) med lägre andel utan signifikanta stenoser (28%).	Revaskularisering inom 90 dagar gjordes på 3% i gruppen med initial fysiologisk test och 6% i gruppen med initial datortomografi. Detta var dock inte initialt definierat som ett effektmått.	Stor prospektiv randomiserad studie som visar på att datortomografi eller fysiologisk test har samma prognostiska utfall hos patienter med intermediär sannolikhet (53%) för kranskärlsjukdom. Initial datortomografi leder till fler kranskärlsröntgenoch revaskulariseringar jämfört med fysiologisk diagnostik utan skillnad i prognos på grupp-nivå. Myokardscintigrafi var det fysiologiska testet hos 67% av patienterna. Den kumulativa stråldosen var lägre för datortomografi 10.1 mSv jämfört med myokardscintigrafi 12.6 mSv.
--------	--------------------------	-----	---	--	--	--	---	--	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet	20 316 patienter (149 studier, 5 studier med i mer än en SÖ och därför exkluderade) [17, 29, 33]	Sensitivitet cirka 85–90% Specificitet 75–80%	Starkt (++++)	
Prognostisk betydelse av myokardscintigrafi	26 822 patienter (35 studier) [23, 28, 31, 34, 35]	Myokardscintigrafi/fysiologisk diagnostik har 99 % negativt prediktivt värde för hjärtdöd eller hjärtinfarkt och 97% negativt prediktivt värde för revaskularisering eller instabil angina. Antalet patienter med hjärtdöd och hjärtinfarkt ökar med graden ischemi vid myokardscintigrafi.	Starkt (++++)	
Betydelse för beslut om behandling	21 375 patienter (2 studier) [23, 27]	Vid myokardscintigrafi/fysiologisk diagnostik som initialt diagnostiskt test ses 40-50 % färre revaskulariseringar men ingen skillnad i prognos avseende död och hjärtinfarkt jämfört med kranskärlsröntgen eller datortomografi som initialt diagnostiskt test.	Måttligt starkt (+++)	
Betydelse för förändrat utfall vid behandling	23 872 patienter (3 studier) [23, 30, 32]	Revaskularisering ger bättre prognos vid måttligt och utbredd ischemi vid myokardscintigrafi men enbart medicinsk behandling ger bättre prognos vid ingen eller ringa ischemi. Fler revaskulariseringar vid initial anatomisk diagnostik jämfört med initial fysiologisk diagnostik ger ej bättre utfall avseende allvarlig kardiovaskulär händelse.	Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Diagnostisk tillförlitlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ av Diagnostic Accuracy Study (++++)	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:		Prognostisk betydelse av myokardscintigrafi	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	SÖ av Kohortstudier RCT	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		RCT utförd enbart i Nordamerika
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		RCT använde myokardscintigrafi i 67% av fallen. Inkluderar även stresseko och arbetsprov.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer,...			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Betydelse för beslut om behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Kohortstudie RCT	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Nordamerikansk RCT
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		Myokardscintigrafi i 67% av fallen
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)		

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Betydelse för förändrat utfall vid behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Kohortstudier RCT	++++	Den randomiserade substudien till COURAGE [30] har ej tillräcklig power
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studier från Nordamerika.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		I PROMISE gjorde 67% myokardscin-
	Vissa problem (ev. avdrag)		

	Oprecisa data (-1)	X	tigrafi. Och i denna studie var andel revaskularisering ej predefinerat effektmått men var kraftigt skiljt mellan grupperna.
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	Det finns en stor RCT, en mindre substudie och kohortstudier med samstämmiga fynd.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++)	Måttligt starkt (+++)	
	Måttligt starkt (+++)		
	Begränsat (++)		
	Otillräckligt (+)		

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 131218 (slutsökning 150410)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		"Coronary Artery Disease/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Heart/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Coronary Vessels/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "Cardiac-Gated Single-Photon Emission Computer-Assisted Tomography"[Mesh] OR "Myocardial Perfusion Imaging"[Mesh] OR (Myocardial Scintigraphy[tiab] OR Myocardial Perfusion Imaging[tiab] OR scintigraphy[ti])	48399
6.		(((((("Chest Pain"[Mesh] OR chest pain[tiab])) AND ("Coronary Disease/diagnosis"[Mesh] OR coronary[ti])))) OR (((stable angina pectoris[tiab] OR angina pectoris[ti] OR coronary artery[ti] OR ischemic heart[ti])) AND diagnosis[tw])) OR ("Angina, Stable/diagnosis"[Mesh] OR "Angina Pectoris/diagnosis"[Mesh] OR "Coronary Disease/diagnosis"[Mesh])	87184

7.	5 AND 6	7703
8.	Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish	94 (8)
9.	Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2010/01/01, English, Danish, Norwegian, Swedish	53 (22)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-04-10			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees	CDSR: 20 DARE: 247 Central: 4585 HTA: 87
2	FT/TI, AB, KW	"chest pain":ti,ab,kw	CDSR: 40 DARE: 32 Central: 1506 HTA: 15
3		1 OR 2	CDSR: 54 DARE: 247 Central: 5589 HTA: 89
4	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 1 DARE: 68 Central: 710 HTA: 37
5.	FT/TI, AB, KW	coronary or "angina pectoris" or "coronary artery" or "ischemic heart":ti or "stable angina pectoris":ti,ab,kw	CDSR: 51 DARE: 919 Central: 17274 HTA: 306
6.	FT/TI, AB, KW	diagnosis:ti,ab,kw	CDSR: 610 DARE: 856 Central: 32325 HTA: 571

7.		(4 OR 5) AND 6	CDSR: 7 DARE: 25 Central: 675 HTA: 27
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 8 HTA: 0
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 22 Central: 400 HTA: 4
10.		4 OR 8 OR 9	CDSR: 1 DARE: 87 Central: 1041 HTA: 40
11.		3 AND (7 OR 10)	CDSR: 3 DARE: 27 Central: 550 HTA: 11
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Radionuclide imaging - RI]	CDSR: 0 DARE: 8 Central: 127 HTA: 0
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Heart] explode all trees and with qualifier(s): [Radionuclide imaging - RI]	CDSR: 0 DARE: 3 Central: 386 HTA: 2
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Vessels] explode all trees and with qualifier(s): [Radionuclide imaging - RI]	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 60 HTA: 0
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed, Single-Photon] explode all trees	CDSR: 0 DARE: 36 Central: 901 HTA: 17
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Cardiac-Gated Single-Photon Emission Computer-Assisted Tomography] explode all trees	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 6 HTA: 0
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Myocardial Perfusion Imaging] explode all trees	CDSR: 0 DARE: 13 Central: 79 HTA: 1
18.	FT/TI, AB, KW	"myocardial scintigraphy" or "myocardial perfusion imaging":ti,ab,kw or scintigraphy:ti	CDSR: 2 DARE: 46 Central: 759 HTA: 11
19.		12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	CDSR: 2 DARE: 77 Central: 1802 HTA: 26

20.	11 AND 19	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 34 HTA: 1
21.	20 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 4 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A02.04

Tillstånd: Bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom

Åtgärd: Stressekokardiografi

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger ingen strålning men är operatörsberoende i större utsträckning än alternativa åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är bröstsmärta av oklar genes hos en individ med intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom (10–85 procent). Bröstsmärtan kan vara stabil eller nyttillkommen och tillståndets svårighetsgrad är liten. Åtgärden är stressekokardiografi, ett diagnostiskt test som visar på hjärtmuskelnns funktion vid stress som tecken på ischemi. Syftet med diagnostiken är dels att påvisa om signifikant kranskärslssjukdom med ischemi föreligger och vägleda till medicinsk behandling eller revaskularisering, dels att utesluta sjukdom för att kunna undvika utredning med invasiv kranskärslsröntgen, behandling eller inläggning på sjukhus. Stressekokardiografi används även

vid känd kranskärslssjukdom för att bestämma om signifikant ischemi föreligger.

Stressekokardiografi kan göras vid ett arbetsprov men vanligast är att det görs med farmakologisk provokation med dobutamin-atropin. Ekokardiografiska bilder tas i vila och vid ökande nivå av stress och tillkomst av nedsatt väggrörlighet vid stress visar på provocerbar ischemi. Den diagnostiska tillförlitligheten är beroende av att operatören kan ta bilder av hög kvalitet och ultraljudskontrastmedel ges ofta för att förbättra avbildningen av vänsterkammarväggen. Undersökaren bör göra minst 100 stressekokardiografier om året för att upprätthålla kompetensen [38]. Ekokardiografi ger ingen joniserande strålning till patienten. Nedsatt njurfunktion är inte något hinder för undersökningen eftersom röntgenkontrastmedel inte ges.

Överensstämmelsen är dålig mellan den fysiologiska effekten av en koronarstenos och graden av stenos. Vid jämförelse av ett anatomiskt test som kranskärslröntgen som visar på stenosgrad och ett test som visar på den fysiologiska effekten av en stenos såsom stressekokardiografi kan därför överensstämmelsen inte vara 100-procentig. När effekten av ett diagnostiskt test bedöms värderas den diagnostiska tillförlitligheten lägre jämfört med hur diagnostiken påverkar behandlingen eller om diagnostiken ger ett värde för patienten eller samhället [10].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärslssjukdom har stressekokardiografi

- 75–80 procents sensitivitet och 85–90 procents specificitet för att hitta signifikanta stenoser, sensitiviteten är högre (90–95 procent) vid trekärslssjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- prognostisk betydelse för framtida hjärtinfarkt eller hjärtdöd hos patienter med ökad grad av händelser vid mer patologiskt utfall där det negativa prediktiva värdet är 98 procent (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- betydelse för beslut om behandling: andelen kranskärslröntgen blir 40–50 procent lägre om stressekokardiografi eller annat fysiologiskt test används i stället för initial datortomografi av kranskärnen (begränsat vetenskapligt underlag)
- betydelse för förändrat utfall vid behandling: andelen allvarliga kardiovaskulära händelser är oförändrat vid stressekokardiografi eller annat fysiologiskt test jämfört med datortomografi av kranskärnen som initialt test, trots fler revaskulariseringar i gruppen med datortomografi av kranskärnen (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vid stressekokardiografi används oftast farmakologisk stress med dobutamin och detta får till exempel inte användas för ischemidiagnostik vid instabil kranskärslssjukdom, vänster huvudstamsstenos, allvarlig hjärtsvikt,

anamnes på betydande arytmier eller inom 30 dagar efter en hjärtinfarkt (www.FASS.se).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 112 studier, varav 99 är studier avseende diagnostisk tillförlitlighet, 12 är prognostiska studier [17, 23, 28, 33, 35, 39, 40] och 1 studie avser klinisk handläggning [23]. Slutsatserna baseras på 11 102 personer för diagnostisk tillförlitlighet, 15 308 personer för prognostisk betydelse för framtida händelser och 10 003 patienter för klinisk handläggning.

Den diagnostiska tillförlitligheten är hög med stressekokardiografi för att hitta en person med signifikant stenosis vid kranskärlsröntgen. Den prognostiska betydelsen av utfallet från stressekokardiografi för både hjärtinfarkt och död är rikligt dokumenterad med ett högt negativt prediktivt värde och ökat antal händelser vid ökad grad ischemi. Detta gör att Europeiska hjärtförbundet (ESC) i sina riktlinjer [5] rekommenderar en snar kranskärlsröntgen vid provocerbar ischemi i mer än tre av sjutton segment av vänsterkammaren. Det saknas randomiserade studier som visar att vägledning av stressekokardiografi till revaskularisering eller enbart medicinsk terapi förbättrar patientens överlevnad. Studier för att klarlägga detta pågår (se nedan).

ESC anger i sina riktlinjer [5] att stressekokardiografi rekommenderas hos patienter med stabil bröstsmärta och intermediär sannolikhet för kranskärlssjukdom särskilt om det finns EKG-förändringar som försvårar bedömningen av ett arbetsprov. Stressekokardiografi ska inte användas hos patienter med låg sannolikhet för kranskärlssjukdom. Vid hög sannolikhet för kranskärlssjukdom kan stressekokardiografi användas om patienten har lindriga symptom med medicinsk behandling för riskvärdering för att vägleda om kranskärlsröntgen ska utföras. De amerikanska hjärtförbundens riktlinjer har liknande rekommendationer [15, 37].

Hos patienter som har sökt akut sjukvård på grund av nytillkomna bröstsmärtor rekommenderar ESC [16] ett icke-invasivt stresstest hos patienter där bröstsmärtorna inte återkommer med normala troponiner, EKG och låg riskscore innan beslut om kranskärlsröntgen tas.

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade studier, som visar att behandling styrd utifrån icke-invasiv diagnostik ger färre kardiovaskulära händelser, saknas. En stor multicenterstudie pågår som kommer att ge information om effektiviteten av att använda stressekokardiografi för att vägleda klinisk handläggning.

ISCHEMIA (NCT01471522) planeras inkludera 8 000 patienter och undersöker om patienter med > 10 procent ischemi vid myokardscintigrafi, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi eller magnetisk resonanstomografi (MR) har bättre prognos vid direkt revaskularisering jämfört med konservativ behandling (revaskularisering enbart om medicinsk terapi inte fungerar). Datortomografi av kranskärlet ingår också. Patientinklusion väntas vara klar 2018.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Diagnostisk tillförlitlighet – testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI, PPV, NPV)	Kommentar
1	Noguchi et al. 2005 [39]	SÖ 7 914 patienter, 80 kohortstudier med dobutamin stresskokardiografi 2001	Patienter med misstänkt kranskärslssjukdom. Medelåldern i studierna 59 år, andelen män 70%	I: Stressekokardiografi K: Invasiv kranskärslsröntgen	Sensitivitet 79,6% (77– 82,2%) Specificitet 85,1% (83– 87,2%)	
2	Mahajan et al. 2010 [33]	SÖ 1 403 patienter, 14 kohortstudier, 2007	Patienter med hög andel kranskärslssjukdom. Medelålder i studierna 51–62 år och andelen män 54–86%.	I: Stressekokardiografi K: Invasiv kranskärslsröntgen (IKA) där trekärslssjukdom eller stenosis i vänster huvudstam rapporterats.	Sensitivitet 94% (91–97%) Specificitet 40% (37–43%) Specificiteten är "falskt" låg då ett patologiskt fynd hos patienter med en eller tvåkärslssjuka räknats som falskt positivt.	Jämförelse med myokardscintigrafi där stresskokardiografi visade högre sensitivitet.

3	Dedic et al. 2013 [17]	SÖ 1 785 patienter, 5 kohortstudier 2011	Patienter med misstänkt akut koronart syndrom. Medelålder i studierna 50–64 år och andelen män 52–64%.	Indextest: Stressekokardiografi. Referenstest: Signifikant kranskärlssjukdom påvisat på olika sätt i studierna, vanligast med uppföljning avseende allvarlig hjärthändelse eller kranskärlsröntgen.	Sensitivitet 78% (57–90%) Specificitet 92% (83–96%)	Jämförelse med myokardscintigrafi och CTA som har liknande resultat.
---	---------------------------	--	---	--	--	--

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Betydelse för förändrat utfall vid behandling	Kommentar
4	Metz et al. 2007 [35]	SÖ 1. 3 021 patienter, 4 kohortstudier 2. 380 patienter, 3 studier 2005–05	Misstänkt eller känd kranskärslssjukdom 1. Medelålder 56 år och andelen män 64% 2. Medelålder 54 år och andelen män 55%.	Effektmått: Prognostiskt utfall av en normal studie avseende: 1. Hjärtddöd eller hjärtinfarkt 2. Revaskularisering eller instabil angina	1. Vid normalt fynd 0,54%/år hjärtdöd eller hjärtinfarkt, NPV 98,4% (97,9–98,9%) 2. Vid normalt fynd 0,95%/år revaskularisering eller instabil angina, NPV 97,4% (95,2–98,7%)			
5	Rai et al. 2012 [28].	SÖ 7 kohortstudier, 9 131 patienter	Misstänkt eller känd kranskärslssjukdom och ålder>65 år, medelålder 71–83 år, andelen män 47–67%	Effektmått: hjärtdöd eller hjärtinfarkt	Vid patologisk stresskokardiografi 8,0%/år hjärtdöd eller hjärtinfarkt men vid normalt fynd 1,9%/år.			Inkluderar enbart prognostiska studier med patienter äldre än 65 år.
6	Marwick et al. 2001. [40]	Kohortstudie. 3 156 patienter	Medelålder 63 år, 57% män.	Effektmått: Hjärtddöd	Hos patienter med normal stresskokardiografi var hjärtrelaterad mortalitet 1%/år.			

7	Douglas et al. 2015 [23]	RCT	N=10003 Medelålder 61 år, 58% kvinnor. 2 års uppföljning N=4692 genomgick initial fysiologisk diagnostik (arbetsprov, stressekokardiografi eller myokardiscintigrafi) varav N=1056 stressekokardiografi N=4686 patienter genomgick initial datortomografi kranskärl	Primärt effektmått: Död, hjärtinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, allvarlig komplikation orsakad av kardiovaskulärt ingrepp eller det diagnostiska testet. Sekundärt effektmått: Kranskärlsröntgen utan signifikanta stenoser samt stråldos.	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna avseende det primära effektmåttet. 3.3% med initial CT och 3.0% med initial fysiologisk test dog eller genomgick allvarlig kardiovaskulär händelse under 2 år.	Revaskularisering inom 90 dagar gjordes på 3% i gruppen med initial fysiologisk test och 6% i gruppen med initial datortomografi. Detta var dock inte initialt definierat som ett effektmått.	Stor prospektiv randomiserad studie som visar på att datortomografi eller fysiologisk test har samma prognostiska utfall hos patienter med intermediär sannolikhet (53%) för kranskärlssjukdom. Initial datortomografi leder till fler kranskärlsröntgen och revaskulariseringar jämfört med fysiologisk diagnostik utan skillnad i prognos på gruppnivå. Stressekokardiografi var det fysiologiska testet hos en minoritet (23%) av patienterna. Den kumulativa stråldosen var högre för datortomografi 10.1 mSv jämfört med stressekokardiografi som inte har någon joniserande strålbeklastning	Sekundärt effektmått var utfall avseende kranskärlsröntgen. I gruppen med fysiologisk diagnostik genomgick 8% kranskärlsröntgen varav 53% var utan signifikanta stenoser. I gruppen med datortomografi genomgick fler patienter uppföljande kranskärlsröntgen (12%) med lägre andel utan signifikanta stenoser (28%).
---	--------------------------	-----	--	--	--	--	---	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet	11 102 (99 studier) [17, 33, 39]	Sensitivitet 75–80% Specificitet 85–90%.	Måttligt starkt (+++)	
Prognostisk betydelse för framtida händelser	15 308 (12 studier) [28, 35, 40]	Stressekokardiografi har 98% negativt prediktivt värde för hjärtdöd eller hjärtinfarkt och 97% negativt prediktivt värde för revaskulering eller instabil angina. Antalet patienter med hjärtdöd och hjärtinfarkt ökar med utbredningen av väggfunktionsstörning vid stressekokardiografi.	Måttligt starkt (+++)	
Betydelse för beslut om behandling	10 003 patienter (1 studie) [23]	Vid fysiologisk diagnostik som initialt diagnostiskt test ses 40-50% färre revaskulariseringar..	Begränsat (++)	
Betydelse för förändrat utfall vid behandling	10 003 (1 studie) [23]	Fler revaskulariseringar vid initial anatomisk diagnostik jämfört med initial fysiologisk diagnostik ger ej bättre utfall avseende allvarlig kardiovaskulär händelse.	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Diagnostisk tillförlitlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic Accuracy Study (++++)	++++	Tre SÖ. Kohortstudier.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Få kliniker finns i Sverige med utförare med samma nivå av erfarenhet som i studierna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Effektmaatet:		Prognostisk betydelse	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	2 SÖ av kohortstudier	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Moderna skandinaviska studier saknas och svenska kliniker har sällan de patientvolymerna som krävs för att hålla god tillförlitlighet.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stort/ mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant		Samstämmiga fynd med relativt starka prognostiska data.
	Ja (+1)	+1	

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Effektmåttet: Betydelse för beslut om behandling			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT	++++	En RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		En minoritet av patienterna (23%) gjorde stressekorkardiografi
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Nordamerikansk RCT.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		23% av patienterna med fysiologisk diagnostik undersöktes med stressekorkardiografi
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Endast en RCT, den är dock stor
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Betydelse för förändrat utfall vid behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT	++++	En RCT
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		En minoritet av patienterna (23%) gjorde stressekardiografi
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studie från Nordamerika.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		23% av patienterna med fysiologisk diagnostik undersöktes med stressekardiografi Andel revaskularisering var ej predefinerat effektmått men var kraftigt skilt mellan grupperna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Endast en RCT, denna är dock stor.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 131218 (slutsökning 2015-04-10)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.		"Echocardiography, Stress"[Mesh] OR stress echocardiograph*[tiab]	3977
11.		(((((("Chest Pain"[Mesh] OR chest pain[tiab])) AND ("Coronary Disease/diagnosis"[Mesh] OR coronary[ti])) OR (((stable angina pectoris[tiab] OR angina pectoris[ti] OR coronary artery[ti] OR ischemic heart[ti])) AND diagnosis[tw])) OR ("Angina, Stable/diagnosis"[Mesh] OR "Angina Pectoris/diagnosis"[Mesh] OR "Coronary Disease/diagnosis"[Mesh]))	87184
12.		10 AND 11	1689
13.		Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish	49 (1)
14.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	51 (6)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-04-10			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees	CDSR: 20 DARE: 247 Central: 4585 HTA: 87
2	FT/TI, AB, KW	"chest pain":ti,ab,kw	CDSR: 40 DARE: 32 Central: 1506 HTA: 15
3		1 OR 2	CDSR: 54 DARE: 247 Central: 5589 HTA: 89
4	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 1 DARE: 68 Central: 710 HTA: 37
5	FT/TI, AB, KW	coronary or "angina pectoris" or "coronary artery" or "ischemic heart":ti or "stable angina pectoris":ti,ab,kw	CDSR: 51 DARE: 919 Central: 17274 HTA: 306
6	FT/TI, AB, KW	diagnosis:ti,ab,kw	CDSR: 610 DARE: 856 Central: 32325 HTA: 571
7		(4 OR 5) AND 6	CDSR: 7 DARE: 25 Central: 675 HTA: 27
8	MeSH	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 8 HTA: 0
9	MeSH	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	CDSR: 0 DARE: 22 Central: 400 HTA: 4
10.		4 OR 8 OR 9	CDSR: 1 DARE: 87 Central: 1041 HTA: 40
11.		3 AND (7 OR 10)	CDSR: 3 DARE: 27 Central: 550 HTA: 11

12.	MeSH	MeSH descriptor: [Echocardiography, Stress] explode all trees	CDSR: 0 DARE: 12 Central: 81 HTA: 6
13.	FT/TI, AB, KW	stress next echocardiograph*:ti,ab,kw	CDSR: 1 DARE: 9 Central: 229 HTA: 4
14.		12 OR 13	CDSR: 1 DARE: 13 Central: 261 HTA: 8
15.		11 AND 14	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 15 HTA: 0
16.		15 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 3 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A03.01

Tillstånd: Kranskärslsjukdom

Åtgärd: Stress- och livsstilsintervention

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har begränsad effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska, dels psykosociala. Primär- och sekundärprevention av psyko-

sociala riskfaktorer uppskattas stå för 50 procent av minskningen av förekomsten av hjärtsjukdomar i Europa, medan de medicinska behandlingarna står för 40 procent [41]. Medan majoriteten av hjärtpatienterna följer medicinsk behandling efter insjuknandet, lyckas mindre än hälften av patienterna förändra livsstilsfaktorer som rökning, fysisk inaktivitet, obalanserad kost, övervikt och extrem eller kronisk stress [42]. Målsättningen med litteraturomgången är att belysa effekten på morbiditet och mortalitet av icke-farmakologiska interventioner i form av stress- och livsstilsförändringar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslsjukdom ger stress- och livsstilsintervention

- i form av multipelt livsstilsprogram eller psykologisk intervention ingen statistiskt signifikant skillnad på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av multipelt livsstilsprogram en relativ riskreduktion med 18 procent på dödlig kardiovaskulär händelse jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av psykologisk intervention en tendens till minskad risk för dödlig kardiovaskulär händelse jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- i form av multipelt livsstilsprogram ingen statistiskt signifikant skillnad på återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Trots problem med finansiering av icke-farmakologiska sekundärpreventionsprogram, har en rad randomiserade studier med ett stort antal patienter genomförts. Studierna visade att multipla interventionsprogram är praktiskt genomförbara. Man kunde inte visa en statistiskt signifikant effekt på minskad mortalitet, förmodligen på grund av för korta uppföljningstider samt för att interventionerna inte begränsades till högriskindivider. Man kunde dock visa en betydande effekt på morbiditet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [43, 44]. Slutsatserna baseras på 5 334 personer för mortalitet efter multipelt livsstilsprogram, 6 852 personer för mortalitet efter psykologisk intervention, 839 personer för dödlig kardiovaskulär händelse efter multipelt livsstilsprogram, 3 893 personer för dödlig kardiovaskulär händelse efter psykologisk intervention, 4 450 personer för återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom efter multipelt livsstilsprogram.

Medan kontrollgrupperna fick en sedvanlig medicinsk behandling och eventuellt fysiskt träningsprogram, fick interventionsgrupperna varierande program. De senare kunde innehålla undervisning, stresshantering, psykologisk intervention mot depression och/eller ångest, fysisk aktivitet samt eventuellt gruppstöd för att genomföra livsstilsförändringar. I Sverige finns redan en väletablerad praxis kring hjärtrehabiliteringsprogram, som ofta innehåller ovan nämnda element. Dock visar svensk erfarenhet [45, 46] att man behöver ha längre och mer omfattande interventioner (cirka ett år), för att kunna påvisa någon betydande effekt av multipla psykosociala interventioner på mortalitet.

Saknas någon information i studierna?

Studier på livskvalitet saknas. Det saknas subgruppsanalyser som ger information om huruvida effekten av interventioner var större för de deltagare som hade flera samtidiga riskfaktorer. Det saknas studier som utvärderar vilken intensitet och vilka insatser som är nödvändiga för att åstadkomma en betydande effekt på morbiditet och mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Dödlig kardiovaskulär händelse	Återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom	Kommentar
1	De Waure 2013 [43]	SÖ inkl. 9 RCT Minst 6 mån uppföljning	5 386	K (2690): sedvanlig behandling I (2696) :icke farmakologiskt multipelt livsstilsprogram med syfte att reducera mer än en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom+sedvanlig behandling	RR 0,94 95 % KI 0,83–1,06	RR 0,82 95 % KI 0,69–0,98	RR 0,87 95 % KI 0,74–1,03	
2	Whalley, 2011 [44]	SÖ inkl. 24 RCT Minst 6 mån uppföljning	9 296	K: sedvanlig behandling (eller fysisk träning) I: psykologisk intervention av utbildad personal (+ ev fysisk träning)	RR 0,89 95 % KI 0,75–1,05	RR 0,8 95 % KI 0,64–1,0		

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet efter multipelt livsstilsprogram	5 334 (8) [43]			Begränsat (++)	Inte statistiskt signifikant skillnad
Mortalitet efter psykologisk intervention	6 852 (17) [44]			Begränsat (++)	Inte statistiskt signifikant skillnad
Dödlig kardiovaskulär händelse efter multipelt livsstilsprogram	839 (4) [43]		RR 0,82 95 % KI 0,69–0,98 Relativ riskreduktion 18 %	Begränsat (++)	
Dödlig kardiovaskulär händelse efter psykologisk intervention	3 893 (5) [44]		RR 0,8 95 % KI 0,64–1,0	Begränsat (++)	Precis på gränsen till statistiskt signifikant skillnad
Återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom efter multipelt livsstilsprogram	4 450 (5) [43]			Begränsat (++)	Inte statistiskt signifikant skillnad

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet efter multipelt livsstilsprogram		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	8 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Vissa problem med blindning. Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Kan inte uteslutas
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektåtgärder: Mortalitet efter psykologisk intervention			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	17 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oklarheter kring blindning och randomisering i flera av ingående studier
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Funnel plot analys indikerade vissa problem
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	x	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektmåttet:	Dödlig kardiovaskulär händelse efter multipelt livsstilsprogram		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	4 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Vissa problem med blindning. Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Kan inte uteslutas
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Dödlig kardiovaskulär händelse efter psykologisk intervention		
Design	Alternativ	Utgångs-värde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	5 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oklarheter kring blindning och randomisering i betydande andel av ingående studier
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Återinläggning på sjukhus på grund av hjärt-kärlsjukdom efter multipelt livsstilsprogram		
Design	Alternativ	Utgångs-värde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	5 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev.	Kommentar

		avdrag	
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Vissa problem med blindning. Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Genomgående variationer av interventionen med olika längd, innehåll etc.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Kan inte uteslutas
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-09-25			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	CDSR:60 DARE:811 Central: 11707 HTA:227
2.		heart or coronary or myocardial:ti	CDSR:111 DARE:1135 Central: 27444 HTA:484
3.		1 OR 2	CDSR:135 DARE:1350 Central: 29773 HTA: 538
4.		MeSH descriptor: [Anxiety] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depression] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees OR MeSH descriptor: [Stress, Psychological] explode all trees	CDSR: 150 DARE:925 Central: 15550 HTA: 161
5.		anxiety or depress* or "psychological stress":ti,ab,kw	CDSR: 518 DARE: 986 Central: 42279 HTA: 169
6.		4 OR 5	CDSR: 522 DARE:1071 Central: 44083 HTA: 182
7.		3 AND 6	CDSR: 6 DARE: 29 Central: 1789 HTA: 1

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A03.02

Tillstånd: Kranskärslsjukdom

Åtgärd: Fysisk träning inom hjärtrehabilitering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden har god effekt och en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med standardbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärslsjukdom innebär en ökad risk för förtida död, sänkt livskvalitet och en negativ påverkan på arbetskapacitet.

Fysisk träning innebär regelbunden individanpassad fysisk träning utformad av fysioterapeut i syfte att minska risken av förtida död och sjukhusinläggning samt att öka livskvalitet och arbetskapacitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslsjukdom ger fysisk träning inom hjärtrehabilitering

- en relativ riskreduktion med 26 procent på kardiell mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- en förbättrad arbetskapacitet med 1,51 METs (högst uppnådd metabolisk ekvivalent) jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut ökning med 23 procentenheter av benmuskstyrka jämfört med enbart aerob träning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 31 procent avseende sjukhusinläggning jämfört med sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet vid kranskärslssjukdom.

Effekten av fysisk träning vid kranskärslssjukdom är av stor klinisk betydelse eftersom den kardiella mortaliteten sänks med 26 procent. Vidare ses minskad sjukhusinläggning samt en klinisk signifikant förbättring avseende METs och muskelfunktion. Denna effekt har stor betydelse för patientens fysiska och psykiska funktion och är särskilt värdefull för att förhindra uppkomsten av andra förvärvade livsstilsrelaterade sjukdomar. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge fysisk träning bedrivs regelbundet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter [47-49]. Slutsatserna baseras på 4 757 personer för mortalitet, 1 202 personer för livskvalitet, 3 827 personer för METs, 225 personer för muskelfunktion samt 504 personer för sjukhusinläggning. Både patienter med akut koronarsyndrom och stabil ischemisk hjärtsjukdom ingår.

Träningsprogrammets längd varade från 12 till 36 veckor. Träningsfrekvensen varierade från 2 gånger per vecka upp till 5 gånger per vecka. Medeltalet var 3 gånger per vecka. Intensiteten vid konditionsträning var 60–80 procent av $VO_{2\text{ peak}}$ och durationen var 20–60 minuter per gång. Muskelträning utfördes på 40–70 procent av 1 RM, 8–10 övningar, 2–3 gånger per vecka. Träningen bestod av konditionsträning alternativt en kombination av konditions- och muskelfunktionsträning. Kontrollgruppen erhöll ingen fysisk träning, med undantag av metaanalysen som studerat muskelfunktion och där kontrollgruppen erhöll aerob konditionsträning.

Saknas någon information i studierna?

Det behövs fler studier för att kunna dra slutsatser av effekten av fysisk träning inom hjärtrehabilitering på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Fysisk träning inom hjärtrehabilitering efter hjärtinfarkt genererade en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för ett standardprogram jämfört med konventionell vård alternativt ett förlängt rehabiliteringsprogram (viss hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Kardiell mortalitet >12 månader	Livskvalitet	Arbetskapacitet högst uppnådd metabolisk ekvivalent (METs)	Muskelfunktion (Kg)	Sjukhusinläggning	Kommentar
1	Heran et al, 2011 [47]	SÖ inkl. 47 RCT	10 794 patienter	K: Sedvanlig behandling I: Fysisk träning	RR 0,74 (KI 0,63–0,87) K: 2 328 I: 2 429	Livskvalitet enligt HR-QOL (0–100) Kunde ej bearbetas pga stor heterogenitet			RR 0,69 (95% KI 0,51–0,93)	1 Mets = VO_2 3,5 mL x kg ⁻¹ x min ⁻¹
2	Sanderkock et al, 2012 [49]	SÖ inkl. 31 RCT	3 827 patienter	K= Sedvanlig behandling I: Fysisk träning			+1,51 (95% KI 1,21–1,89) jämfört med kontroll			
3	Mazolini et al, 2012 [48]	SÖ inkl 13 RCT	504 patienter	K= Aerob träning I= Muskulär motståndsträning och aerob träning				SMD 0,77 (95% KI 0,49 – 1,04) K=109 I= 116		

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/ risk (K-I)	Relativ effekt/ riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Kardiell mortalitet >12 månader	4 757 (12) [47]		RR 0,74 (KI 0,63–0,87) 26 % relativ riskreduktion jämfört med kontroll	Starkt (++++)	
Livskvalitet	(10) [47]			Otillräckligt (+)	Resultat kunde ej beräknas pga av stor heterogenitet
Arbetskapacitet METs	3 827 (31) [49]	+1,51 (95 % KI 1,21–1,89)		Starkt (++++)	
Arbetskapacitet Muskelfunktion (Kg)	225 (9) [48]	SMD 0,77 (95% KI 0,49 – 1,04) 23% större kapacitet jämfört med kontroll		Måttligt starkt (+++)	
Sjukhusinläggning	463 (4) [47]		RR 0,69 (95% KI 0,51–0,93) 31% relativ riskreduktion jämfört med kontroll	Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Kardiell mortalitet >12 månader		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmått:		Livskvalitet	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)		Brister i rapportering av resultat i ingående studier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)		Heterogeniteten är så stor att man avstår att uttala sig om effekten i metaanalysen
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Otilräckligt (+)	

Effektmått:	METs peak (VO _{2 peak})		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)	X	

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Muskelfunktion		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Kontrollgruppen har erhållit aerob träning där också muskelaktivitet krävs för att kunna utföras vilket sannolikt drar ner storleken på uppmätt effekt.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporter	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		

teringsbias	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Sjukhusinläggning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations-	Inga problem (inget avdrag)	X	

och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130307			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MH	Exercise[MeSH] OR Walking[MeSH]	99147
2.	FT	physical activity[tiab] OR physical exercise[tiab] OR exercise[ti] OR physical training[tiab] OR exercise training[tiab]	125382
3.		1 OR 2	181002
4.		"Heart Diseases/rehabilitation"[Mesh]	8482
5.		(heart[ti] OR cardiovas*[ti]) AND rehab*[ti]	1135
6.		cardiac rehabilitation[tiab] OR cardiovascular rehabilitation[tiab]	3513
7.		"Heart Diseases"[MAJR] AND rehabilit*[tiab]	5743
8.		4-7 (OR)	10912
9.		3 AND 8	3015
10.		Filters activated: Systematic Reviews	142
11.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	460
12.		Filters activated: Publication date from 2012/01/01, English	164

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A03.03

Tillstånd: Kranskärslssjukdom

Åtgärd: Stöd att sluta röka (för metod se nationella
riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder)

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Rökstopp har en mycket god effekt på både kranskärslssjukdom och andra sjukdomar. Åtgärden påverkar livslängden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärslssjukdom är ett av våra största folkhälsoproblem och trots att överlevnaden har ökat så orsakar hjärt-kärlsjukdomar cirka 45 procent av alla dödsfall i Sverige.

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska och dels sådana som är kopplade till vår livsstil. Rökning hör till en av de större riskfaktorerna och det finns ett väletablerat samband mellan rökning och hjärt-kärlsjukdomar. Observationsstudier har uppskattat att rökstopp minskar mortalitet och återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdomar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslssjukdom ger rökstopp

- en relativ riskreduktion med 36 procent på mortalitet jämfört med fortsatt rökning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion med 32 procent på återinsjuknande i hjärtinfarkt jämfört med fortsatt rökning (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av rökstopp efter kranskärslssjukdom är kliniskt relevant eftersom det sammanlagda resultatet i metaanalysen visar på att rökstopp minskar dödlighet. Den systematiska översikten kunde inte fastställa hur snabbt reduktionen av dödlighet minskade efter rökstopp, men en möjlig slutsats var att

risken minskade redan inom två år efter rökstopp (som var den kortaste uppföljningstiden i den systematiska översikten). Dock finns det vissa motsatta resultat i studierna som granskade rökstopp kontra fortsatt rökning efter infarkt, där två studier visade på att efterföljande död efter infarkt var högre hos dem som slutade röka, tre studier visade att de som slutade röka hade lägre dödlighet och fem studier fann endast små skillnader mellan dem som slutade röka och dem som fortsatte att röka.

Åtta studier i studieöversikten visade också på återinsjuknande i hjärtinfarkt för rökstopp kontra fortsatt rökning ($n = 6\,185$), relativ risk 0,68 (95-procentigt konfidensintervall 0,57–0,82). Dessa resultat var dock vanligtvis rapporterade som "total events" i stället för per individ, och det var svårt att avgöra till exempel bias.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt varav en randomiserade kontrollerade studier och 19 observationsstudier [50]. Slutsatserna baseras på 12 603 personer för mortalitet och för 6 185 för återinsjuknande i hjärtinfarkt.

Saknas någon information i studierna?

För rökstopp vid kranskärslsjukdom saknas påverkan på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Återinsjuknande i hjärtinfarkt
1	Critchley, A. et al 2003 [50]	SÖ (meta analys) inkluderar 20 studier varav 19 observationsstudier, 1 RCT). Medelföljningstid 3–7 år	12 603	Rökstopp vs icke rökstopp	0,64 (95% KI, 0,58–0,71)	0,68 (95% KI, 0,57–0,82)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	12 603 (20) [50]	Inga uppgifter	RR 0,64 (95% KI, 0,58–0,71)	Begränsat (++)	De flesta studierna inkluderade patienter efter första hjärthändelsen och rapporterade inte hur många rökare och icke rökare som dog innan inkludering. En analys gjordes med endast sex studier med högre kvalitet och RR 0,71 (95 % KI, 0,65–0,77).
Återinsjuknande i hjärtinfarkt	6 185 (8) [50]	Inga uppgifter	RR 0,68 (95 KI, 0,57–0,82)	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		19 observationsstudier och 1 RCT
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Inkluderade vissa studier som inte definierade exakt hjärtsjukdom hos deltagarna. Alla studier definierade inte en precis rökning eller avslut av rökning. De flesta studierna hade få deltagare, endast åtta hade >500 deltagare vid baseline.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Inget avdrag	En majoritet av deltagarna i studierna är män.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		X ² för heterogenitet, p=0,009 Vid beräkning av heterogenitet för 6 studier med högre kvalitet var p=0,51. Större studier tenderade att finna lägre reduktion i risk för dödlighet genom rökstopp än mindre studier med färre antal döda
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	Många äldre studier

Effektmåttet:	Återinsjuknande i hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		8 observationsstudier
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Inkluderade vissa studier som inte definierade exakt hjärtsjukdom hos deltagarna. De flesta studierna hade få deltagare, endast två hade >500 deltagare vid baseline, varav en hade över 4 000 deltagare vid baseline
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Inget avdrag	En majoritet av deltagarna i studierna är män.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Oklart, ej tydligt redovisat för endast dessa studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	

rapporteringsbias	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	Många äldre studier

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-27			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
15.	MeSH, FT	("Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Majr] OR Myocardial Infarction/prevention and control[Majr] OR Coronary Disease/prevention and control[MeSH]) OR ((heart disease*[ti] OR coronary disease*[ti] OR cardiovascular disease*[ti] OR myocardial infarction[ti]) AND ("Secondary Prevention"[Mesh] OR secondary prevention[tiab] OR risk reduction[tiab]))	94631
16.	MeSH, FT	"Tobacco Use Cessation"[Majr] OR Smoking/prevention and control[Majr] OR ((Smoking[ti] OR tobacco[ti]) AND Cessation[ti])	20637
17.	MeSH, FT	Hospitalization[MeSH] OR "Hemorrhage"[Mesh] OR Coronary Disease/mortality[MeSH] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR Stroke[MeSH] OR Myocardial Infarction[MeSH] OR Death[MeSH] OR mortality[tiab] OR survival[tiab] OR rehospitalization*[tiab] OR readmission*[tiab] OR reinfarction[tiab] OR cardiovascular event*[tiab] OR cerebrovascular event*[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR death[tiab] OR haemorrhage*[tiab] OR bleeding[tiab]	2054419
18.		1 AND 2 AND 3	114
19.		4 Filters: English, Reviews	39
20.		4 Filters: English, Randomized controlled trial	15

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-10-09			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC] OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC] OR MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	CDSR:134 DARE:883 Central:11134 HTA:114
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees	CDSR:8 DARE:27 Central:100 HTA:7
3.	FT	"secondary prevention" or "risk reduction":ti,ab,kw	CDSR:133 DARE:162 Central:3629 HTA:33
4.	FT	(heart next disease*) or (coronary next disease*) or (cardiovascular next disease*) or "myocardial infarction":ti	CDSR: 79 DARE: 443 Central: 9210 HTA: 124
5.		(2 OR 3) AND (1 OR 4)	CDSR: 13 DARE:21 Central:431 HTA:4
6.		MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees	CDSR:62 DARE:161 Central:2383 HTA:68
7.		(smoking or tobacco):ti and cessation:ti	CDSR: 60 DARE:106 Central:2405 HTA:50
8.		6 OR 7	CDSR:70 DARE:164 Central:3561 HTA:68

9.	5 AND 8	CDSR:1 DARE:0 Central:18 HTA:0
----	---------	---

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A04.01

Tillstånd: Efter hjärtinfarkt, PCI eller kranskärlskirurgi

Åtgärd: Identifiering av hjärtpatienter med nydebuterad depression

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Det råder såväl underdiagnostisering som underbehandling. Med tillgängliga test får man dock en betydande andel falskt positiva eller falskt negativa resultat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression hos hjärtpatienter har inte systematiskt uppmärksamrats och förblir ofta obehandlad. En rad amerikanska studier visar att cirka 20 procent av hjärtpatienterna uppvisar depressionssymtom [51]. Det finns resultat som tyder på att behandling av depression (med läkemedel, psykosociala insatser eller båda) resulterar i en viss reduktion av depressiva symtom hos patienter efter hjärtinfarkt eller vid stabil kranskärlssjukdom [52]. Evidens saknas för behandling av patienter med hjärtsvikt, men även i denna patientgrupp är depression vanligt förekommande [53]. Flera instrument har provats för att upptäcka depression. De vanligaste instrumenten som har använts på hjärtpatienter är Beck Depression Inventory (BDI) [54] och Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [55]. Underlaget syftar till att belysa vilken validi-

tet dessa instrument har för att identifiera patienter med depression bland hjärtpatienter samt vilken påverkan på utfall av depression identifiering med dessa instrument har.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Efter hjärtinfarkt, PCI eller kranskärlskirurgi (CABG) har diagnostisering med

- Beck depression inventory (BDI) 82–88 procents sensitivitet och 58–78 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 10 (begränsat vetenskapligt underlag)
- Beck depression inventory II (BDI II) 89–91 procents sensitivitet och 74–78 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 14 (begränsat vetenskapligt underlag)
- Hospital anxiety and depression scale (HADS) 38,9 procents sensitivitet och 94,2 procents specificitet för att påvisa depression vid en cut off score på ≥ 8 (begränsat vetenskapligt underlag).

BDI och HADS har använts i flera studier på hjärtpatienter, i både USA, Europa och Sverige.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [52] och en *diagnostic accuracy* studie [56]. I den systematiska översikten hade majoriteten av studiedeltagarna varit hospitaliserade i samband med en akut hjärtinfarkt eller svikt. I den diagnostiska studien rekryterades alla patienter från ett sjukhus i Australien, medan de var hospitaliserade efter hjärtinfarkt, PCI eller CABG.

Slutsatserna baseras på 831 personer för BDI, 1 326 personer för BDI II och 193 personer för HADS.

Skalorna som har studerats (BDI och HADS) är enkla att använda både för patienter och personal, har klara gränsvärden och har använts i flera svenska studier som till exempel Koertge 2008 [57].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som har studerat vilken påverkan diagnostisering med dessa instrument har på utfall av behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population antal patienter	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Betydelse för förändrat utfall	Kommentar
1	Thombs 2013, [58]	SÖ inkl. totalt 15 kohortstudier 4 studier testade BDI respektive BDI II	3668 studiedeltagare med hjärtsjukdom totalt i studien 2157 studiedeltagare i 4 studier som utvärderar BDI och BDI II	K: diagnos enligt DSM eller ICD med klinisk intervju inom 2 veckor efter screening I1: BDI (2 studier) I2: BDI II (2 studier)	Standard cut off ≥ 10 BDI efter hjärtinfarkt: Sensitivitet 82 % 95 % KI 66–91 Specificitet 78 % 95 % KI 71–83 Standard cut off ≥ 10 BDI på inneliggande patienter med hjärtsvikt Sensitivitet 88 % 95 % KI 80–92 Specificitet 58 % 95 % KI 54–63 Standard cut off ≥ 14 BDI II: Sensitivitet 89–91 % Specificitet 74–78 %		
1	Thombs 2013, [58]	SÖ inkl. 0 RCT studier	Patienter med hjärtsjukdom	K: ingen screening för depression I1: screening för depression	RCT-studier saknas	RCT-studier saknas som studerat om screening för depression vid hjärtsjukdom förbättrar utfallet avseende depression	

2	Stafford 2007, [56]	diagnostic accuracy studie	193 patienter som varit inneliggande för behandling för hjärt-kärlsjukdom (kranskärlsjukdom)	K: The mini international neuropsychiatric interview (Mini) I1: hospital anxiety and depression scale (HADS) Screening genomfördes tre månader efter utskrivning från sjukhus	Cut-off score ≥ 5 Sensitivitet :77,8 % Specificitet 80,6 % Cut off score ≥ 8 Sensitivitet: 38,9 Specificitet: 94,2		
---	---------------------	----------------------------	--	---	---	--	--

BDI: Beck depression inventory

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet BDI efter hjärtinfarkt eller på inneliggande patienter med hjärtfel	831 (2) [58]	Sens: 82–88 % Spec: 58–78 %	Begränsat (++)	
Diagnostisk tillförlitlighet BDI II	1326 (2) [58]	Sens: 89–91 % Spec: 74–78 %	Begränsat (++)	
Diagnostisk tillförlitlighet hospital anxiety and depression scale (HADS)	193 (1) [56]	Cut-off score ≥ 5 Sensitivitet :77,8 % Specificitet : 80,6 % Cut off score ≥ 8 Sensitivitet: 38,9 Specificitet: 94,2	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Diagnostisk tillförlitlighet Beck depression inventory (BDI) efter hjärtinfarkt eller på inläggande patienter med hjärtfel		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic Accuracy study (++++)	++++	SÖ två diagnostic accuracy studier
	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga risker (inget avdrag)		Risk of bias anges som oklar eller hög för över hälften av ingående studier
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Allvarliga risker (-1)	-1	
	Mycket allvarliga risker (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Endast en studie exkluderade patienter som redan fått diagnos eller behandling för depression, vilket gör att överförbarheten till klinisk verklig population begränsas
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Brister (-1)	-1	
	Påtagliga brister (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Risk för publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga risker (inget avdrag)		Ej undersökt
	Vissa risker (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Diagnostisk tillförlitlighet Beck depression inventory II (BDI II)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic Accuracy study (++++)	++++	SÖ två diagnostic accuracy studier.
	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga risker (inget avdrag)		Risk of bias anges som oklar eller hög för över hälften av ingående studier.
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Allvarliga risker (-1)	-1	
	Mycket allvarliga risker (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Endast en studie exkluderade patienter som redan fått diagnos eller behandling för depression, vilket gör att överförbarheten till klinisk verklig population begränsas.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Brister (-1)	-1	
	Påtagliga brister (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Risk för publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga risker (inget avdrag)		Inte undersökt
	Vissa risker (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:		Diagnostisk tillförlitlighet Hospital anxiety and depression scale (HADS)	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic accuracy studie	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		oklart om resultaten från indextest och referenstest tolkades oberoende av varandra
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Endast en studie
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Konfidensintervall redovisas inte
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-11-27			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Mäta depression hos hjärtpatienter			
1.	MeSH	"Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR "Depression/diagnosis"[Mesh]	40149
2.	FT	(depress*[ti] AND (diagnos*[ti] OR measur*[ti]))	3148
3.		1 OR 2	41278
4.	MeSH	"Heart Diseases"[Mesh]	862638
5.	FT	(heart[ti] OR cardiovascular[ti] OR myocardial[ti] OR coronary[ti])	544117
6.		4 OR 5	1070538
7.		3 AND 6	1179
8.		7 Filters: English, Systematic Reviews	39
Stress och livsstilmodifikation hos hjärtpatienter			
9.		Secondary Prevention[MeSH] OR secondary prevent*[tiab]	12913
10.		(Heart Diseases/prevention and control[Majr] OR Myocardial Infarction/prevention and control[Majr] OR Cardiovascular Diseases/prevention and control[Majr:Noexp] OR "Coronary Disease/prevention and control"[Majr] OR heart[ti] OR cardiovascular[ti] OR myocardial[ti] OR coronary[ti])	567458
11.		((Cardiovascular Diseases/diet therapy[Majr] OR "Coronary Disease/diet therapy"[Majr] OR "Diet Therapy"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh] OR Exercis*[ti] OR lifestyle[ti] OR life style[ti] OR diet[ti] OR dietary[ti] OR physical activit*[ti] OR smoking cessation[ti] OR tobacco cessation[ti] OR ((risk factor*[ti] AND (intervent*[ti] OR prevent*[ti])) OR ((life style[ti] OR lifestyle[ti]) AND (chang*[ti] OR risk reduc*[ti] OR modific*[ti]))))	311790
12.		9 AND 10 AND 11	456
13.		12 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, English	47

14.	Stress, Psychological/therapy[MeSH] OR Anxiety/therapy[MeSH] OR Cognitive Therapy[Majr] OR behavior therapy[ti] OR behavioral therapy[ti] OR behavior intervention*[ti] OR behavioral intervention*[ti] OR cognitive[ti]	81911
15.	((((stress[ti] OR anxiety[ti]) AND (reduc*[ti] OR manag*[ti] OR therap*[ti] OR treat*[ti] OR intervention*[ti])))	16511
16.	Depressive Disorder/therapy[MeSH] OR Depression/therapy[MeSH]	56482
17.	((psychological[ti]) AND (treatment[ti] OR intervention*[ti] OR therap*[ti]))	3217
18.	14 OR 15 OR 16 OR 17	146914
19.	Heart Diseases/prevention and control[MeSH] OR Myocardial Infarction/prevention and control[MeSH] OR Cardiovascular Diseases/prevention and control[MeSH:Noexp] OR "Coronary Disease/prevention and control"[MeSH]	78501
20.	((prevent*[ti]) AND (heart[ti] OR cardiovascular[ti] OR myocardial[ti] OR coronary[ti]))	12169
21.	19 OR 20	159006
22.	18 AND 21	504
23.	Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, English	26
24.	13 OR 23	71

*)

DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)

FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"

FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract

ZX = Methodology

+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A05.01

Tillstånd: Hjärtsjukdom och nydebuterad depression

Åtgärd: Behandling av depression

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och det råder underbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett flertal riskfaktorer för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, dels genetiska, dels psykosociala. Depression har, i en rad prospektiva studier, visat sig vara associerad till progression av ateroskleros [59], större risk för kardiovaskulära händelser [60], högre risk för nya händelser efter insjuknande samt högre risk för mortalitet [61]. Bland patienter med hjärtinfarkt, fördubblar depression risken för förtidig död [62]. Dock är depression hos hjärtpatienter inte systematiskt uppmärksammas och förblir ofta obehandlad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsjukdom och nydebuterad depression ger behandling av depression

- med antidepressiva läkemedel och psykoterapi ingen effekt på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med hjärtrehabilitering en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter på mortalitet jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med antidepressiva läkemedel, stresshantering, KBT, telefonrådgivning eller telefonrådgivning i kombination med antidepressiva läkemedel en förbättring på fysisk hälsorelaterad livskvalitet (standardiserad medelskillnad (SMD) 0,29) och mental hälsorelaterad livskvalitet (SMD 0,14) jämfört med sedvanlig behandling eller placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- med antidepressiva läkemedel ingen effekt på återinsjuknade i hjärt-kärlsjukdom jämfört med placebo eller inga antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- med antidepressiva läkemedel och psykoterapi en absolut riskreduktion på 2,9 procentenheter på kardiovaskulära händelser inklusive död jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- med hjärtrehabilitering en absolut riskreduktion på 1,7 procentenheter på kardiovaskulära händelser inklusive död jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

De ovanstående påvisade effekterna av behandling av depression efter hjärtsjukdom avseende minskad risk för kardiovaskulära händelser, död och förbättrad livskvalitet är kliniskt relevanta. De inkluderade systematiska översikterna underestimerar möjligen effekterna av behandlingen av depression för progressionen av hjärtsjukdom eftersom ingen av de citerade studierna hade en uppföljning som varat längre än två år. Två väl genomförda svenska studier kring multifaktoriell psykosocial rehabilitering av hjärtpatienter gav betydande resultat på mortalitet först efter nio års uppföljning [45, 46].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter [63-65]. Slutsatserna baseras på 369 personer för mortalitet efter behandling med antidepressiva läkemedel, 7 291 personer för mortalitet efter behandling med antidepressiva och psykoterapi, 6 026 personer för mortalitet efter hjärtrehabilitering, 2 105 personer för livskvalitet, 707 personer för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom efter behandling med antidepressiva läkemedel, 5 917 personer för kardiovaskulära händelser inklusive död efter behandling med antidepressiva och psykoterapi samt 5 301 personer för kardiovaskulära händelser inklusive död efter hjärtrehabilitering.

Läkemedelsinterventioner genomfördes med SSRI-preparat (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor) som också används i Sverige. Olika former av kognitiv beteendeterapi har använts i studierna och dessa är tillgängliga i Sverige. Hjärtrehabiliteringsprogram innehåller oftast fysisk träning individuellt eller i grupp samt hälsoupplýsning. Dock är det något oklart vad som exakt har ingått i behandlingen psykoterapi respektive hjärtrehabiliteringsprogram i de inkluderade studierna. Kontrollgrupper har erhållit sedvanlig medicinsk uppföljning av varierande intensitet.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier med längre behandlingsperioder och större behandlingsintensitet. Det saknas också studier med längre uppföljning än två år.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Livskvalitet 6 mån	Återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom	Kardiovaskulära händelser inkl död	Kommentar
1	Pizzi, 2011, [64]	SÖ inkl 3 RCT	707	K : Placebo eller inga antidepressiva läkemedel I : SSRI-preparat Oklar fördelning av patienter mellan I och K	Risk ratio 0,39 95% KI 0,08–2,01		Risk ratio 0,74 95% KI 0,44–1,23		Resultaten baseras på de tre RCT som bedömdes korrekt randomiserade
2	Rutledge, 2013, [65]	SÖ inkl 18 RCT	9896	K : Bla sedvanlig behandling I : Antidepressiva och psykoterapi Oklar fördelning av patienter mellan K och I	Absolut riskreduktion -0,1% 95% KI - 1,6–1,5			Absolut riskreduktion 2,9 % 95% KI 0,7–51	
2	Rutledge 2013, [65]	SÖ inkl 17 RCT	6484	K : Bla sedvanlig behandling I : Hjärtrehabilitering Oklar fördelning av patienter mellan K och I	Absolut riskreduktion 1,6 % 95% KI 0,2–19			Absolut riskreduktion 1,7 % 95% KI 0,7–26	

3	O'Niel, 2011, [63]	SÖ inkl 5 RCT	2105	K (1047): Placebo eller sedvanlig behandling I (1058) :Behandling av depression inklusive antidepressiva läkemedel, stresshantering, KBT, telefonrådgivning samt telefonrådgivning+antidepressiva		Mental hälsorelaterad livskvalitet (SF36 SF12) Förbättring SMD efter I jmf med K -0,29 95% KI -0,38 till -0,20 Fysisk hälsorelaterad livskvalitet förbättring efter I jmf med K SMD -0,14 95% KI -0,24 till -0,04			
---	--------------------	---------------	------	--	--	---	--	--	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal orginalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet efter behandling med antidepressiva och psykoterapi	7291 (7) [65]			Begränsat (++)	Ej statistik signifikant skillnad
Mortalitet efter hjärtrehabilitering	6026 (17) [65]	Absolut riskreduktion 1,6 % 95% KI 0,2–19		Begränsat (++)	
Livskvalitet efter behandling med antidepressiva läkemedel, stresshantering, KBT, telefonrådgivning samt telefonrådgivning+antidepressiva	2105 (5) [63]	Mental hälsorelaterad livskvalitet Förbättring SMD efter intervention jmf med kontroll -0,29 95% KI -0,38 till -0,20 Fysisk hälsorelaterad livskvalitet förbättring efter intervention jmf med kontroll SMD -0,14 95% KI -0,24 till -0,04		Begränsat (++)	
Återinsjuknande i hjärtkärlsjukdom efter SSRI behandling	707 (3) [64]			Begränsat (++)	Ej statistiskt signifikant skillnad
Kardiovaskulära händelser inklusive död efter behandling med antidepressiva och psykoterapi	5917(14) [65]	Absolut riskreduktion 2,9 % 95% KI 0,7–51		Begränsat (++)	
Kardiovaskulära händelser inklusive död efter hjärtrehabilitering	5301 (13) [65]	Absolut riskreduktion 1,7 % 95% KI 0,7–26		Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet efter behandling med antidepressiva och psykoterapi		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	18 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ingående studier bedöms i översikten i genomsnitt ha "moderate to poor" quality. Oklart vilka kontrollbehandlingar som accepterats vid inklusion av studier och hur fördelningen av patienter mellan I och K är.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Oklart vad som ingår i psykoterapi vilket ger osäkerhet kring överförbarhet
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant		

effektstorlek till uppgradering?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet: Mortalitet efter hjärtrehabilitering			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	17 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ingående studier bedöms i översikten i genomsnitt ha "moderate to poor" quality. Oklart vilka kontrollbehandlingar som accepterats vid inklusion av studier, vad interventionen innebär och hur fördelningen av patienter mellan I och K är.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Viss osäkerhet kring vad interventionen innebär vilket gör det svårt att bedöma överförbarheten
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Livskvalitet efter behandling med antidepressiva läkemedel, stresshantering, KBT, telefonrådgivning samt telefonrådgivning+antidepressiva		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	5 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		En mängd olika interventioner inkluderades varför det är svårt att säga vad som har effekt
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Ej undersökt
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av	Nej (inget avdrag)		

smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Återinsjuknande i hjärtkärlsjukdom efter SSRI behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	3 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Vissa oklarheter kring inklusionskriterier och randomisering
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	x	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Ej undersökt
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Kardiovaskulära händelser inklusive död efter behandling med antidepressiva och psykoterapi		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	14 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ingående studier bedöms i översikten i genomsnitt ha "moderate to poor" quality. Oklart vilka kontrollbehandlingar som accepterats vid inklusion av studier och hur fördelningen av patienter mellan I och K är.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Oklart vad som ingår i psykoterapi vilket gör det svårt att bedöma överförbarheten
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av	Nej (inget avdrag)		

smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Kardiovaskulära händelser inklusive död efter hjärtrehabilitering		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	13 RCT i SÖ
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ingående studier bedöms i översikten i genomsnitt ha "moderate to poor" quality. Oklart vilka kontrollbehandlingar som accepterats vid inklusion av studier, vad som ingår i interventionen och hur fördelningen av patienter mellan I och K är.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Viss osäkerhet kring vad interventionen innebär vilket gör det svårt att bedöma överförbarheten
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-09-13			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		((("Heart Failure"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh])) OR (heart[ti] OR coronary[ti] OR myocardial[ti]))	541856
Depression/ångest			
2.		((("Anxiety"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Stress, Psychological"[Mesh])) OR (anxiety[tiab] OR depress*[tiab] OR psychological stress[tiab]))	480055
Utfallsmått			
3.		(Hospitalization[MeSH] OR Coronary Disease/mortality[MeSH] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR Myocardial Infarction[MeSH] OR Death[MeSH] OR mortality[ti] OR survival[ti] OR rehospitalization*[ti] OR readmission*[ti] OR reinfarction[ti] OR prognos*[ti] OR death[ti])	963202
Resultat			
4.		1 AND 2 AND 3	3523
5.		4	25
Filters: Meta-analysis			

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A06.01

Tillstånd: Kranskärslssjukdom och förhöjda blodfetter

Åtgärd: Fibrat

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt vid tillståndet. Fibrater kan övervägas när statiner inte kan ges.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärslssjukdom är ett allvarligt tillstånd med hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för sjuklighet. Sänkning av LDL-kolesterol minskar risken för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom hos patienter med kranskärslssjukdom. Läkemedel av klassen fibrater sänker triglycerider, ökar HDL-kolesterol och minskar LDL-kolesterol med 20–35 procent.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslssjukdom och förhöjda blodfetter ger fibrat

- ingen minskning av total dödlighet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 2,9 procentenheter för det kombinerade utfallet fatal och icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- en relativ riskreduktion på 19 procent för icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

För hela populationen inkluderande primär- och sekundärprevention kan det föreligga en klinisk relevant minskning av det kombinerade utfallet fatal och icke-fatal hjärtinfarkt respektive icke-fatal hjärtinfarkt vid fibratbehandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Fibratbehandling kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys. Slutsatserna baseras på 45 058 personer både med och utan tidigare kranskärslssjukdom [66].

Saknas någon information i studierna?

Separat information för individer med och utan tidigare kranskärslssjukdom saknas. Vidare redovisas inte antal icke-fatala hjärtinfarkter per behandlings-arm separat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt (fatal eller icke fatal)	Kommentar
1	Jun et al, 2010 [66]	Metaanalys	18 studier (samtliga RCT, multicenterstudier.) med 45 058 individer (primär- och sekundärprevention). Endast sekundärprevention: 11 studier, 13 694 patienter.	K (23 164): Placebo I (21 503): Fibrat	Samtliga individer: 3 880 (8,6 %) dödsfall, rapporterat från 16 studier (44 667). RR*: -samtliga dödsfall: 1,00 (KI 0,93–1,08) -kardiovaskulär död: 0,97 (KI 0,88–1,07) -kardiell död 0,93 (KI 0,85–1,02)	1 871 (8,7 %) hjärtinfarkter av 21 503 behandlade med fibrater. 2 681 (11,6 %) hjärtinfarkter av 23 164 behandlade med placebo. RR*: 0,87 (KI 0,81–0,93) 10 studier (42 131) rapporterar ickefatal hjärtinfarkt: RR 0,81 (KI 0,75–0,89)	Metaanalys där data består av en blandning av primär- och sekundärpreventiva studier. Många av studierna utfördes innan statinbehandling började användas rutinmässigt för prevention av hjärtsjukdomar. Flera av de ingående studierna var mycket små och med sparsamt med given information om material och metod. Hjärtinfarkt tabelleras på två sätt: komposit av fatal eller ickefatal hjärtinfarkt ("coronary event") respektive ickefatal hjärtinfarkt ("non-fatal coronary event"). Antalet händelser per arm framgår inte i studien.

*Relativ risk

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Död	44 813 (16), referens 1	Samtliga dödsfall: 0 % 3 880 dödsfall totalt.	Relativ risk samtliga dödsfall: 1,00 (KI 0,93–1,08) Relativ effekt samtliga dödsfall: 0 % (KI –8 till 7 %)	Begränsat (++)	Data för antalet dödsfall per behandlingsarm saknas. Separata data för sekundärpreventiva studier saknas.
Hjärtinfarkt (fatal och icke fatal)	44 667 (16), referens 1	2,9 %-enheter absolut riskreduktion. Totalt antal hjärtinfarkter 4 552.	Relativ risk: 0,87 (KI 0,81–0,93) Relativ riskreduktion 13 %	Begränsat (++)	Data för antalet hjärtinfarkter per behandlingsarm saknas. Separata data för sekundärpreventiva studier saknas.
Ickefatal hjärtinfarkt	42 131 (10), referens 1	Data saknas. Totalt antal ickefatale hjärtinfarkter 2 485.	Relativ risk: 0,81 (0,75–0,89) Relativ riskreduktion 19 %	Begränsat (++)	Se ovan.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektåtgärder:	Död		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I vissa av studierna fullföljde endast 19 % av individerna given behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Flera äldre studier (från -70 och -90 talet) med avsevärt annorlunda behandling av kranskärlsjukdom än nutida praxis.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av primär- och sekundärpreventiva studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Flera av studierna är små och med undermåliga data om utfallsmått och behandlingsstrategier etc.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	Inte relevant	

effektstorlek till?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Hjärtinfarkt (fatal och ickefatal)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I vissa av studierna fullföljde endast 19 % av individerna studien. Heterogena effektmått där icke-fatal hjärtinfarkt endast föreligger i 10 av 18 studier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Flera äldre studier (från -70 och -90 talet) med avsevärt annorlunda behandling av kranskärlsjukdom
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av primär- och sekundärpreventiva studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Flera av studierna är små och med undermåliga data om utfallsmått och behandlingsstrategier etc.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt (ickefatal)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I vissa av studierna fullföljde endast 19 % av individerna studien. Heterogena effektmått där icke-fatal hjärtinfarkt endast föreligger i 10 av 18 studier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Flera äldre studier (från -70 och -90 talet) med avsevärt annorlunda behandling av kranskärlsjukdom
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av primär- och sekundärpreventiva studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Flera av studierna är små och med undermåliga data om utfallsmått och behandlingsstrategier etc.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	"Myocardial Infarction/diagnosis"[Mesh] OR "Myocardial Infarction/ultrasonography"[Mesh] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	47160
2.	MeSH, FT	"Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR shock[tiab]	128969
3.	MeSH, FT	"Echocardiography"[Mesh] OR ultrasound[tiab] OR ultra sound[tiab] OR ultrasonograph*[tiab] OR echocardiograph*[tiab]	325970
4.		1 AND 2 AND 3	345
5.		4 Filters: Randomized controlled trial	9

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-06-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Diagnosis - DI, Ultrasonography - US] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR:3 DARE:107 Central:1425 HTA:23
2.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees OR shock:ti,ab,kw	CDSR:52 DARE:76 Central:3151 HTA:35

3.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Echocardiography] explode all trees OR ultrasound or "ultra sound" or ultrasonograph* or echocardiograph*:ti,ab,kw	CDSR:160 DARE:368 Central:14412 HTA:210
4.		1 AND 2 AND 3	CDSR:0 DARE:0 Central: 18 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A06.02

Tillstånd: Kranskärslsjukdom och förhöjda blodfetter

Åtgärd: Statinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	----------	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och effekten av behandlingen är god.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärslsjukdom är ett tillstånd med hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för sjuklighet. Läkemedel av klassen statiner sänker LDL-kolesterol och det vetenskapliga underlaget för att använda detta läkemedel i sekundärpreventiv behandling är stort.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslssjukdom och förhöjda blodfetter ger statinbehandling

- en absolut riskreduktion med 1,2 procentenheter under fem år för att avlida jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 1,4 procentenheter under fem år för att avlida i kranskärslssjukdom jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 3,0 procentenheter under fem år för hjärtinfarkt jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion med 2,7 procentenheter under fem år för revasкулярisering jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala och muskulära.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys baserad på 14 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 42 131 personer med tidigare känd kranskärslssjukdom [67].

Saknas någon information i studierna?

Resultaten av behandlingen redovisas ofta tillsammans för primär- och sekundärprevention. Studien ger inte heller information om de enskilda statinernas effekt, och således har statinbehandling som klasseffekt utvärderats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet*	Hjärtinfarkt*	Revaskularisering*	Kommentar
1	Baigent et al, 2005 [67]	Metaanalys	42 131 med tidigare kranskärslssjukdom (totalt antal individer i metaanalysen var 90 056).	Statinbehandling vs. huvudsakligen placebo	I hela populationen noterades för alla typer av död: I: 3 832 (8,5%) K: 4 354 (9,7 %). RR 0,88 (0,84–0,91) per mmol/L LDL-minskning Hos patienter med etablerad kranskärslssjukdom var den kumulativa mortaliteten i kranskärslssjukdom vid 5 år: I: 5,6 % K: 7,0 % Den absoluta skillnaden mellan kontrollgruppen och statergruppen var därmed 1,4 % (95 % KI 0,9–1,9) per mmol/L LDL reduktion.	I hela populationen: I: 2 001 (4,4 %) K: 2 769 (6,2 %) RR 0,74 (0,70–0,79) per mmol/L LDL-minskning Hos patienter med etablerad kranskärslssjukdom anges inte risken för hjärtinfarkt separat. Däremot anges den kumulativa kompositen av icke-fatal hjärtinfarkt eller kranskärslsdöd vid 5 år: I: 14,4 % K: 11,4 % Den absoluta skillnaden mellan kontrollgruppen och statergruppen	I hela populationen: I: 2 620 (5,8%) K: 3 434 (7,6%) RR 0,76 (95 % KI 0,73–0,80) (per mmol LDL-kolesterolsänkning). Hos patienter med etablerad kranskärslssjukdom var den kumulativa andelen som genomgått revaskularisering vid 5 år: I: 10,6 %, K: 13,3 % Motsvarande absolut skillnad 2,7 % (95 % KI 2,0–3,4). per mmol LDL-kolesterolsänkning	Metaanalys av studier innehållande patienter med (42 131, 47 %) och utan tidigare kranskärslssjukdom, d.v.s. både primär- och sekundärprevention. Data för primär- och sekundärprevention presenteras huvudsakligen tillsammans. Kontrollgruppen innehöll i någon studie statinbehandling, men i betydligt lägre dos.

						var därmed 3,0 % (95 % KI 2,4 –3,7) per mmol/L LDL reduktion.		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

* RR=Rate ratio, proportionell effekt per mmol/L sänkning av LDL-kolesterol

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	Metaanalys 42 131 deltagare, 14 originalstudier	Total mortalitet: I: 3 832 (8,5%) K: 4 354 (9,7 %). RR 0,88 (0,84–0,91) per mmol/L LDL-minskning Död i kranskärslssjukdom under 5 år, per mmol av LDL-kolesterol sänkning hos patienter med etablerad kranskärslssjukdom: I: 5,6 % K: 7,0 % Absolut effekt 1,4 % (95 % KI 0,9–1,9)	Total mortalitet (9,7–8,5)/0,097 motsvarande 12 % per mmol/L i LDL sänkning Död i kranskärslssjukdom (7,0–5,6)/0,07 motsvarande 20 % per 5 år	Starkt (++++)	Totalt redovisades 8 186 dödsfall varav 4 655 (57 %) var vaskulär död, samt 3 531 (43 %) ickevaskulär död. Med de visade data kan följande slutsats dras: för samtliga individer (med och utan tidigare kranskärslssjukdom) minskar statinbehandling dödligheten. Effekten för individer med tidigare kranskärslssjukdomar är mer osäker då studien primära mål var att undersöka hela gruppen av patienter inkluderandes både patienter med och utan kranskärslssjukdom.

Hjärtinfarkt	Se ovan	Hos patienter med etablerad kranskärlssjukdom redovisas bara kompositen: icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom vid 5 år I: 11,4 % K: 14,4 % Den absoluta skillnaden mellan kontrollgruppen och statergruppen var således 3,0 % (95 % KI 2,4 –3,7) per mmol/L LDL reduktion.	Det komposita utfallsmåttet död i kranskärlssjukdom eller ickefatal hjärtinfarkt. 26,3 % över fem år	Måttligt starkt (+++)	Data för hjärtinfarkt enbart anges inte utan istället anges icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom som ett kompositmått. Effekt för individer med tidigare kranskärlssjukdomar mer osäker då data inte separat redovisas.
Revaskularisering	Se ovan	Revaskularisering hos patienter med etablerad kranskärlssjukdom: I: 10,6 % K: 13,3 % Absolut effekt per 5 år: 2,7 % (95 % KI 2,0–3,4)	20% relativ riskreduktion över 5 år.	Starkt (++++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet - Total respektive dödlighet i kranskärslssjukdom.		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Metaanalys där 42 131 patienter hade tidigare kranskärslssjukdom (totalt antal individer i metaanalysen var 90 056).
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kliniska studier som inkluderar olika patientgrupper såsom patienter med eller utan kranskärslssjukdom. Flera av studierna genomfördes på tidigt 90-tal. Någon studie har inte placebo utan antingen statin hög- mot lågdos eller annan behandling i kontrollarmen.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Några av statinerna i studierna används inte i någon större utsträckning i svensk sjukvård. Akut och sekundärpreventiv behandling av kranskärslssjukdom har förändrats sedan flera av studierna genomfördes; t ex förbättrad trombocythämning
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Metaanalys där 42 131 patienter hade tidigare kranskärlsjukdom (totalt antal individer i metaanalysen var 90 056).
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kliniska studier som inkluderar olika patientgrupper såsom patienter med eller utan kranskärlssjukdom. Flera av studierna genomfördes på tidigt 90-tal. Någon studie har inte placebo utan antingen statin hög- mot lågdos eller annan behandling i kontrollarmen.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Några av statinerna i studierna används inte i någon större utsträckning i svensk sjukvård. Akut och sekundärpreventiv behandling av kranskärlssjukdom har förändrats sedan flera av studierna genomfördes; t ex förbättrad trombocythämning
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Hjärtinfarkt redovisas bara som komposit av hjärtinfarkt och död i kranskärslssjukdom, och kallas då major coronary events.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmått:	Revaskularisering		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Metaanalys där 42 131 patienter hade tidigare kranskärslssjukdom (totalt antal individer i metaanalysen var 90 056).
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kliniska studier som inkluderar olika patientgrupper såsom patienter med eller utan kranskärslssjuk-
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		

	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		dom. Flera av studierna genomfördes på tidigt 90-tal. Någon studie har inte placebo utan antingen statin hög- mot lågdos eller annan behandling i kontrollarmen
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Några av statinerna i studierna används inte i någon större utsträckning i svensk sjukvård. Akut och sekundärpreventiv behandling av kranskärlssjukdom har förändrats sedan flera av studierna genomfördes; t ex förbättrad trombocythämning.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-03, 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.	MeSH, FT	"Coronary Artery Disease"[Mesh] or coronary heart disease[tiab] OR coronary artery disease[tiab]	110939
6.	MeSH, FT	"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "atorvastatin" [Supplementary Concept] OR "Simvastatin"[Mesh] OR "rosuvastatin" [Supplementary Concept]	13452
7.		5 AND 6	2027
8.		7	69
Filters: Meta analysis, English			

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-06-05			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
4.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees OR "coronary heart disease" or "coronary artery disease":ti,ab,kw	CDSR:66 DARE:299 Central:8698 HTA:125:
5.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees OR MeSH descriptor: [Simvastatin] explode all trees OR atorvastatin or simvastatin or rosuvastatin:ti	CDSR:18 DARE:242 Central:3584 HTA:22
6.		4 AND 5	CDSR: 2 DARE: 21 Central:800 HTA: 1

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A07.01

Tillstånd: Kranskärslsjukdom behandlad med statiner

Åtgärd: Ezetimib som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Starkt vetenskapligt underlag föreligger för att åtgärden jämfört med enbart simvastatinbehandling inte har effekt på mortalitet, men minskar risken för hjärtinfarkt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärslsjukdom medför förhöjd risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är en av de mest väletablerade riskfaktorena för utveckling av kranskärslsjukdom och död. Ezetimib sänker LDL-kolesterolnivåerna i blodet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter med kranskärslsjukdom som behandlas med simvastatin ger ezetimib som tillägg

- ingen effekt på mortalitet jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för fatal och icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på all typ av revaskularisering 30 dagar efter randomisering (starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för akut revaskularisering 30 dagar efter randomisering jämfört med simvastatin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling i kombination med ezetimib kan medföra biverkningar. De vanligaste är gastrointestinala och muskulära biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en större randomiserad kontrollerad studie med patienter som inom de tio dagarna innan randomisering drabbats av ett akut kornärt syndrom [68]. Patienterna randomiserades till simvastatin i monoterapi eller kombinationen simvastatin och ezetimib. Patienterna följdes därefter i sju år med avseende på allvarliga hjärtkärlhändelser.

Saknas någon information i studierna?

Nej, studien är välgjord och kan appliceras på svenska förhållanden.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Revaskularisering	Kommentar
1	Cannon et al. 2015 [68]	RCT	18 144 patienter med nyligen (inom 10 dagar) genomgången akut koronärt syndrom	Simvastatin i monoterapi (n=9 077) jämfördes med kombinationen simvastatin och ezetimib (n=9 067)	Total död: I: 1 215 (15,4%) K: 1 231 (15,3%) HR 0,99 (95% KI 0,91-1,07) Kardiovaskulär död: I: 537 (6,9%) K: 538 (6,8%) HR 1,00 (95% KI 0,89-1,13) Det förelåg ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna.	Fatal och icke-dödlig hjärtinfarkt: I: 977 (13,1%) K: 1 118 (14,8%) HR 0,87 (95% KI 0,80-0,95) p=0,002 Ickedödlig hjärtinfarkt: I: 945 (12,8%) K: 1 083 (14,4%) HR 0,87 (95% KI 0,80-0,95) p=0,002	Alla typer av revaskularisering (≥30 dagar efter randomisering) I: 1 871 (24,2%) K: 1 962 (25,6%) HR 0,96 (95% KI 0,90-1,02) Ingen säkerställd skillnad mellan behandlingsgrupperna kunde påvisas efter >30 dagar efter randomiseringen och till slutet av studien. Akut revaskularisering ≥30 dagar efter randomisering: I: 510 (7,0%) K: 626 (8,6%)	Stor randomiserad kontrollerad studie där tilläggsbehandling av ezetimib till simvastatin 40 mg undersöktes. Breda inklusionskriterier, men ingen patient hade mer än måttligt förhöjt LDL-kolesterol (maximalt 3,2 mmol/L). Om ej behandlingsmålet nåddes kunde simvastatindosen fördubblas, vilket skedd hos 27% av patienterna med monoterapi, men endast i 6% av patienterna med kombinationen simvastatin och ezetimib. Stor andel av patienterna avslutade randomiserad behandling trots att ingen händelse hade skett (42% i båda behandlingsgrupperna). Primärt utfallsmått var en komplicerad kombination av kardiovasku-

							HR 0,81 (95% KI 0,72–0,91) p=0,001	lär död, stroke, ickefatal hjärtinfarkt eller doku- menterad instabil an- gina alternativt revas- kularisering > 30 dagar efter randomisering.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	18 144 deltagare, 1 originalstudie [68]	Total mortalitet: I: 1 215 (15,4%) K: 1231 (15,3%). Ingen signifikant skillnad förelåg. Kardiovaskulär mortalitet: I: 537 (6,9%) K: 538 (6,8%) HR 1,00 (0,89–1,13) Ingen signifikant skillnad förelåg.	Total mortalitet: Ej signifikant Kardiovaskulär mortalitet: Ej signifikant	Starkt (++++)	Totalt redovisades 2 446 dödsfall varav 1 075 (43,9%) var relaterade till kardiovaskulär sjukdom. Med de visade data kan följande slutsats dras: för individer med nyligen genomgången akut koronärt syndrom minskar kombinationen med simvastatin och ezetrol inte dödligheten.

Hjärtinfarkt	18 144 deltagare, 1 original-studie [68]	Fatal och ickefatal hjärtinfarkt: I: 13,1% K: 14,8% Absolut effekt 1,7% Ickefatal hjärtinfarkt I: 12,8 % K:14,4 % Absolut effekt 1,6%	En relativ riskreduktion på 11% över sex år En relativ riskreduktion på 11% över sex år	Starkt (++++)	Med avseende på hjärtinfarkt under uppföljningstiden förelåg en signifikant skillnad med en relativ riskreduktion på i storlekstaken 10%.
Revaskularisering	18 144 deltagare, 1 original-studie [68]	Alla typer av revaskularisering: I: 10,6 % K: 13,3 % Absolut effekt: 2,7 % Akut revaskularisering ≥30 dagar efter randomisering: I: 7,0% K: 8,6% Absolut effekt: 1,6%	Ej signifikant En relativ riskreduktion på 19% under sex år	Starkt (++++)	Någon säkerställd skillnad mellan behandlingsgrupperna kunde inte påvisas.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:		Dödlighet: Total respektive kardiovaskulär dödlighet.	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT 18 144 patienter Stor randomiserad kontrollerad studie där tilläggbehandlingen av ezetimib till simvastatin 40mg utvärderades.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Patienterna hade inte mer än måttligt förhöjt LDL-kolesterol (övre maxgräns för LDL inom studien var 3,2 mmol/L). Denna selektion gör att populationen i studien inte är representativ för en genomsnittlig population med akut koronärt syndrom där många patienter har högre LDL-kolesterolvärden. Om behandlingsmålet inte nåddes kunde simvastatin dosen fördubblas, vilket skedde hos 27% av patienterna med statin i monoterapi, men endast hos 6% av patienterna med kombinationsbehandling med simvastatin och ezetimib. Detta kan ha givit upphov till en behandlingsbias. Stor andel av patienterna avslutade randomiserad behandling trots att ingen händelse hade skett (42% i respektive behandlingsgrupp).
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Simvastatin används vanligtvis inte längre i klinisk praxis till patienter med etablerad krans-
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		

svenska förhållanden?)	Påtaglig osäkerhet (-2)		kärlssjukdom. Även annan sekundärpreventiv behandling av kran-kärlssjukdom har förändrats sedan studien startades, bl a förbättrad trombocyttaggregationshämning.
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt: kombinationen dödlig och icke dödlig hjärtinfarkt respektive icke-fatal hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT 18 144 patienter Stor randomiserad kontrollerad studie där tilläggshandling av ezetimib till simvastatin 40mg utvärderades.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar

Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Patienterna hade inte mer än måttligt förhöjt LDL-kolesterol (övre maxgräns för LDL inom studien var 3,2 mmol/L). Denna selektion gör att populationen i studien inte är representativ för en genomsnittlig population med akut koronärt syndrom där många patienter har högre LDL-kolesterolvärden. Om behandlingsmålet inte nåddes kunde simvastatin dosen fördubblas, vilket skedde hos 27% av patienterna med statin i monoterapi, men endast hos 6% av patienterna med kombinationsbehandling med simvastatin och ezetimib. Detta kan ha givit upphov till en behandlingsbias. Stor andel av patienterna avslutade randomiserad behandling trots att ingen händelse hade skett (42% i respektive behandlingsgrupp).
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Simvastatin används vanligtvis inte längre i klinisk praxis till patienter med etablerad kran-kärlssjukdom. Även annan sekundärpreventiv behandling av kran-kärlssjukdom har förändrats sedan studien startades, bl a förbättrad trombocytaggregationshämning.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rappor-	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	

teringsbias	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Revaskularisering: All revaskularisering respektive akut revaskularisering ≥ 30 dagar efter randomisering		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT 18 144 Stor randomiserad kontrollerad studie där tilläggshandling av eze-timib till simvastatin 40mg utvärderades.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Patienterna hade inte mer än måttligt förhöjt LDL-kolesterol (övre maxgräns för LDL inom studien var 3,2 mmol/L). Denna selektion gör att
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		

	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		populationen i studien inte är representativ för en genomsnittlig population med akut koronärt syndrom där många patienter har högre LDL-kolesterolvärden. Om behandlingsmålet inte nåddes kunde simvastatin dosen fördubblas, vilket skedde hos 27% av patienterna med statin i monoterapi, men endast hos 6% av patienterna med kombinationsbehandling med simvastatin och ezetimib. Detta kan ha givit upphov till en behandlingsbias. Stor andel av patienterna avslutade randomiserad behandling trots att ingen händelse hade skett (42% i respektive behandlingsgrupp).
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Simvastatin används vanligtvis inte längre i klinisk praxis till patienter med etablerad kranskärslsjukdom. Även annan sekundärpreventiv behandling av kranskärslsjukdom har förändrats sedan studien startades, bl a förbättrad trombocyttaggregationshämning.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)	Nej	

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-03, 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
9.	MeSH, FT	"Mortality"[Mesh] OR mortality[tiab] OR cardiovascular event[tiab] OR cardiovascular events[tiab] OR death[tiab] OR myocardial infarction[tiab]	1029481
18.		"ezetimibe, simvastatin drug combination" [Supplementary Concept] OR ezetimib OR ezetimibe	1683
19.		"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "atorvastatin" [Supplementary Concept] OR "Simvastatin"[Mesh] OR "rosuvastatin" [Supplementary Concept] OR statin[ti] OR statins[ti] OR simvastatin[ti] OR rosuvastatin[ti] OR atorvastatin[ti]	14861
20.		10 AND 18 AND 19	156
21.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, English	38

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-06-05			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
8.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR mortality or "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or death or "myocardial infarction":ti,ab,kw	CDSR:2131 DARE:1505 Central:41308 HTA:741
14.	FT	ezetimib or ezetimibe:ti	CDSR: 1 DARE:4 Central:245 HTA:6
15.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees OR MeSH descriptor: [Simvastatin] explode all trees OR atorvastatin or simvastatin or rosuvastatin:ti	CDSR:28 DARE:246 Central:3842 HTA:25
16.		8 AND 14 AND 15	CDSR:0 DARE:0 Central: 19 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A07.02

Tillstånd: Kranskärslssjukdom behandlad med statiner

Åtgärd: Fibrat som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Etablerad kranskärslssjukdom utgör hög risk för framtida sjuklighet och död. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol är kopplade till ökad risk för hjärt-kärslsjukdom och död. Sänkning av LDL-kolesterol minskar risken för återinsjuknande i hjärt-kärslsjukdom hos patienter med kranskärslssjukdom. Läke-medel av klassen fibrater sänker triglycerider, ökar HDL-kolesterol och minskar LDL-kolesterol med 20–35 procent.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fibrat som tillägg vid kranskärslssjukdom behandlad med statiner på hjärtinfarkt och dödlighet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Statinbehandling i kombination med fibrat kan medföra biverkningar, de vanligaste är gastrointestinala och muskulära.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie där alla patienter hade en ökad risk för hjärt-kärslsjukdom men bara 37 procent hade tidigare kardiovaskulär sjukdom [69].

Saknas någon information i studierna?

Information om effekt av fibratbehandling i en population med enbart kranskärslsjuka individer saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Kommentar
1	Ginsberg, ACCORD, 2010 [69]	Randomiserad kontrollerad studie	Substudie inkluderande 5 518 patienter. Av dessa hade 2 016 (37%) tidigare kardiovaskulär sjukdom och 2 502 hade inte tidigare kardiovaskulär sjukdom.	K (2 753): statin + placebo I (2 765): statin + fenofibrat	I: 203/2 765, 1,47 %/år K: 221/2 753 1,61 %/år HR 0,91 (KI 0,75–1,10)	I: 173/2 765, 1,32 %/år K: 186/2 753 1,44 %/år HR 0,91 (KI 0,74–1,12)	Studien är en delstudie i den större ACCORD-studien. ACCORD-studien bestod av 10 251 typ 2-diabetiker med HbA1c >7,5 %. Den aktuella studien bestod av 5 518 patienter. Av dessa hade 37 % tidigare kardiovaskulär sjukdom, men antal individer med kranskärlssjukdom går inte att identifiera.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	Ref #1. Antal deltagare: 5 518 (både kranskärslsjuka och icke kranskärslsjuka)	1,61 %/år-1,47 %/år = 0,14 %/år	8,6 %/år	Otillräckligt (+)	Studien är designad för att studera diabetiker och vår uppgift är att dra slutsatser om patienter med kranskärslsjukdom. 37 % av studiepopulation uppges ha hjärtsjukdom, utan specificering av vad som ingår i denna kategori.
Hjärtinfarkt	Ref #1. Antal deltagare: 5 518 (både kranskärslsjuka och icke kranskärslsjuka)	1,44 %/år – 1,32 %/år = 0,12 %/år	8,3 %/år	Otillräckligt (+)	Se ovan

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Subgrupp av patienter som inte är representativ för patienter med kranskärlssjukdom. Urvalet baseras på förekomst av diabetes, med HbA1c > 7,5 % samt på lipidkriterier, ålderskriterier, krav på förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer Endast 80 % tog statiner i båda armarna.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	-2	
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Enda statin som användes var simvastatin och i låg dos. Sekundärpreventiv behandling innefattar ofta högeffektiva statiner i höga doser.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Studien designades för att rekrytera 5 800 pat, 5 518 inkluderades. Orsaken till detta är oklart.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	För frågeställningen är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
-------------------------------------	---	-------------------	---

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Subgrupp av patienter som inte är representativ för patienter med kranskärlsjukdom. Urvalet baseras på förekomst av diabetes, med HbA1c > 7,5 % samt på lipidkriterier, ålderskriterier, krav på förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer Endast 80 % tog statiner i båda armarna.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	-2	
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Enda statin som användes var simvastatin och i låg dos. Sekundärpreventiv behandling innefattar ofta högeffektiva statiner i höga doser.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Studien designades för att rekrytera 5 800 pat, 5 518 inkluderades. Orsaken till detta är oklart.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer	Studiestorlek		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	För frågeställningen är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-03, 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
9.	MeSH, FT	"Fibric Acids"[Mesh] OR fibrates[ti] OR fibric[ti] OR bezafibrate[ti] OR fenofibrate[tiab] OR gemfibrozil[ti] OR "Bezafibrate"[Mesh] OR "Fenofibrate"[Mesh] OR "Gemfibrozil"[Mesh]	8833
10.	MeSH, FT	"Mortality"[Mesh] OR mortality[tiab] OR cardiovascular event[tiab] OR cardiovascular events[tiab] OR death[tiab] OR myocardial infarction[tiab]	1029481
11.	MeSH, FT	Drug Therapy, Combination[MeSH] OR combination therapy[tiab]	255681
12.		"Coronary Artery Disease"[Mesh] or coronary heart disease[tiab] OR coronary artery disease[tiab] AND 9 AND 10 AND 11	68
13.		12 Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews	14
(ny sökning 2013-12-02)			
14.		Cardiovascular Diseases/prevention and control[Majr] OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] or coronary heart disease[tiab] OR coronary artery disease[tiab] OR cardiovascular[ti]	264142
15.		"Fibric Acids"[Mesh] OR fibrates[ti] OR fibric[ti] OR bezafibrate[ti] OR fenofibrate[tiab] OR gemfibrozil[ti] OR "Bezafibrate"[Mesh] OR "Fenofibrate"[Mesh] OR "Gemfibrozil"[Mesh]	8960
16.		14 AND 15	1059
17.		16 Filters: Systematic Reviews, English	41

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-06-05**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Fibric Acids] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fenofibrate] explode all trees OR MeSH descriptor: [Gemfibrozil] explode all trees OR MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees OR fibrates or fibric or bezafibrate or fenofibrate or gemfibrozil:ti	CDSR:7 DARE:24 Central:1229 HTA:0
8.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR mortality or "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or death or "myocardial infarction":ti,ab,kw	CDSR:2131 DARE:1505 Central:41308 HTA:741
9.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] explode all trees OR "combination therapy":ti,ab,kw	CDSR:264 DARE:1075 Central:34401 HTA:163
10.		MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees OR "coronary heart disease" or "coronary artery disease":ti,ab,kw AND 7 AND 8 AND 9	CDSR:0 DARE:0 Central:11 HTA:0
(modifierad sökning 2013-12-03)			
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	CDSR:145 DARE:890 Central:11162 HTA:115
12.		MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees OR "coronary heart disease" or "coronary artery disease":ti,ab,kw OR 11	CDSR:191 DARE:1179 Central:185884 HTA:234
13.		7 AND 12	CDSR:1 DARE:9 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A08.01

Tillstånd: Kranskärslsjukdom behandlad med
trombocythämmande läkemedel

Åtgärd: Testning av trombocytfunktionen för val av
behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mätning av trombocytfunktion sker vanligen genom att trombocyterna (blodplättarna) utsätts för stimulering med efterföljande mätning av reaktiviteten. Det finns i dag flera tillgängliga metoder, men ingen metod som kombinerar lättillgänglighet, enkel hantering och gott prediktivt värde eller förmåga att skilja ut patienter med hög risk för framtida hjärt-kärlhändelser.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kranskärslsjukdom behandlad med trombocythämmande läkemedel ger testning av trombocytfunktionen

- ingen effekt på mortalitet jämfört med att inte testa trombocytfunktionen (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med att inte testa trombocytfunktionen (begränsat vetenskapligt underlag).

Mätning av trombocytfunktion bedömer blodplättarnas förmåga att reagera på ett enskilt stimulus. Blodplättarna är dock komplicerade i sin struktur och funktion vilket gör att inget enskilt test ger en heltäckande bild av vare sig blodplättsaktiveringen eller risken för framtida hjärt-kärlhändelser.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [70, 71]. Slutsatserna baseras på 4 654 personer för mortalitet och hjärtinfarkt. Ytterligare två studier hittades vid litteratursökningen med valdes bort på grund av få händelser och metodologiska svagheter [72, 73].

Saknas någon information i studierna?

Studierna är generellt för små för att kunna påvisa statistiskt säkerställda skillnader i död eller hjärtinfarkt och det föreligger i vissa fall metodologiska kvalitetsbrister.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Kommentar
1	Collet <i>et al.</i> NEJM 2012 [70]	RCT	2 440	Trombocytfunktionsmätning och efterföljande ev dosökning av clopidogrel eller byte till prasugrel jmf med ingen trombocytfunktionsmätning och oral trombocythämning enligt gängse riktlinjer	20 (1,6%) standardterapi jfr med 28 (2,3%) i gruppen med trombocytfunktionsmätning HR: 1,41 (0,79–2,50)	348 (28,4%) standardterapi jfr med 368 (30,3%) i gruppen med trombocytfunktionsmätning HR 1,08 (0,93–1,25)	Relativt stor RCT där vare sig död, hjärtinfarkt eller kombinationer av ischemiska händelser skiljde sig åt mellan grupperna. Ej blindad studie. Olika behandlingsalternativ i båda armarna.
2	Price <i>et al</i> JAMA 2011 [71]	RCT	2 214	Högdos clopidogrel mot standarddos clopidogrel baserat på trombocytfunktionsmätning med VerifyNow	Kardiovaskulär död: 3 (0,3%, högdos) jfr 8 (0,7%, standarddos). HR 0,38 (0,10–1,43)	Hjärtinfarkt: 20 (1,8%) i högdosgruppen mot 18 (1,6%) i standarddosgruppen HR 1,12 (0,59–2,12)	Stor och välgjord RCT där trombocytfunktionen först mättes och om trombocytfunktionen med avseende på P2Y12-aktivitet var hög, skedde randomisering mellan högdos eller standarddos av clopidogrel. Samtidigt följdes en selekterad grupp av dem utan hög trombocyttaktivitet parallellt. Ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan två behandlingsstrategierna för patienter med hög P2Y2 reaktivitet. Högst bevisvärde av de tabellerade studierna.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	2 440, [70] 2 214, [71]	Ickesignifikant	Ickesignifikant	Begränsat (++)	Säker bedömning av mortalitet kan ej göras då de tabellerade studierna uppvisar få händelser och konfidensintervallen är vida.
Hjärtinfarkt	2 440, [70] 2 214, [71]	Ickesignifikant	Ickesignifikant	Begränsat (++)	Se ovan

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2 st RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Inga patienter med ST-höjningsinfarkter
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Ca 99% av alla stent var läkemedelsstent.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Storleken på studierna är för små för att kunna dra säkra slutsatser om behandlingseffekt.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	Ja (-1)	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektmåttet:		Hjärtinfarkt	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2 st RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Inga patienter med ST-höjningsinfarkter
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Ca 99% av alla stent var läkemedelsstent.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Storleken på studierna är för små för att kunna dra säkra slutsatser om behandlingseffekt.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	Ja (-1)	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	Inte relevant	

effektstorlek till?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	Acute Coronary Syndrome/drug therapy[MeSH] OR "Coronary Disease"[Mesh] OR acute coronary[tiab] OR cardiovascular disease[tiab] OR coronary artery disease[tiab]	263994
2.	MeSH, FT	"Genetic Testing"[Mesh] OR genetic testing[ti] OR genetic tests[ti] OR genetic test[ti] OR CYP2C19[ti] OR cytochrome P-450 polymorphism[tiab]	25088
3.	MeSH, FT	Platelet Function Tests[MeSH] OR platelet function testing[ti] OR platelet function assays[ti] OR antiplatelet drug responsiveness[ti] OR Platelet function measurement[ti] OR platelet reactivity[ti] OR poor responsiveness[ti]	21798
4.		1 AND (2 OR 3)	1440
5.		4 Filters: Meta-analysis	13
6.		4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31, Randomized Controlled Trial	84

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-02-26			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	[Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR [Coronary Disease] explode all trees	CDSR:26 DARE:515 Central: 8556 HTA:244

2.	FT	"acute coronary" or "cardiovascular disease" or "coronary artery disease":ti	CDSR:38 DARE: 237 Central:3256 HTA:139
3.		1 OR 2	CDSR: 54 DARE: 612 Central: 9991 HTA:283
4.	MeSH	[Genetic Testing] explode all trees	CDSR: 3 DARE: 10 Central: 253 HTA: 86
5.	FT	"genetic testing" or "genetic tests" or "genetic test" or CYP2C19 or "cytochrome P-450 polymorphism":ti,ab,kw	CDSR: 8 DARE: 19 Central: 559 HTA: 117
6.		4 OR 5	CDSR: 8 DARE: 19 Central: 559 HTA: 117
7.	MeSH	[Platelet Function Tests] explode all trees	CDSR: 1 DARE: 21 Central: 1497 HTA: 5
8.	FT	"platelet function testing" or "platelet function assays" or "antiplatelet drug responsiveness" or "Platelet function measurement" or "platelet reactivity" or "poor responsiveness":ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:4 Central:474 HTA:3
9.		7 OR 8	CDSR:1 DARE:22 Central:1701 HTA:5
10.		3 AND 6	CDSR:0 DARE:2 Central:15 HTA:1
11.		3 AND 9	CDSR:0 DARE:1 Central:160 HTA:1

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A09.01

Tillstånd: Stabil angina pectoris eller akut
kranskärslsjukdom utan ST-höjning, med tidigare
obehandlad stenosis i kranskärlen

Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden. Det finns effektiva och bättre dokumenterade alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid förträngningar i hjärtats kranskärl. Med hjälp av en ballong vidgas blodkärlet som därefter hålls öppet med ett stent (ett metallnät som expanderas). Både ballonger och stent kan vara behandlade med läkemedel för att minska risken för att blodkärlet blir trångt igen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av läkemedelsballong i samband med PCI på dödlighet, hjärtinfarkt, stenttrombos och behov av ny PCI vid stabil angina pectoris eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning, med tidigare obehandlad stenosis i kranskärlen.

Eventuell klinisk relevans eller varaktighet av effekten går ej att bedöma baserat på tillgängliga studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt baserad på åtta randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 706 personer. Studierna har

uttalad heterogenitet, kraftig bias och bristande överförbarhet till svenska förhållanden [74].

Två andra studier har utvärderats men de studerar in-stent restenoser och kan således inte ligga tillgrund för den aktuella frågeställningen.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [75].

Saknas någon information i studierna?

Studier, designade för att undersöka insjuknande i kliniska händelser såsom död och hjärtinfarkt samt hur utfallet skulle bli om dagens evidensbaserade läkemedelsbehandling skulle ha använts, saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Stenttrombos	Återställande av blodflöde *	Kommentar
1	Fröhlich et al, 2013 [74]	Metaanalys	1 706	Läkemedelsballong (DEB) med eller utan tillägg av metallstent (BMS) vs. BMS eller läkemedelsstent (DES)	RR 0,79 (95 % KI 0,30–2,11)	RR 1,26 (95 % KI 0,49–3,21)	RR 1,45 (95 % KI 0,42–5,01)	RR 1,09 (95 % KI 0,71–1,68)	Metaanalys av DEB med eller utan tillägg av BMS jämfört med DES el BMS i de novo stenoser. Många små studier, där viss heterogenitet kan noteras. Trots sammanslagning av data finns inget signifikant utfall vad gäller någon undersökt händelse.

* Target lesion revascularization

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	Metaanalys, 1 706 deltagare, 8 originalstudier [74]	DEB: 5 dödsfall (behandlade 806) DES/BMS: 8 dödsfall (behandlade 816) Ickesignifikant	RR** 0,79 (95 % KI 0,30–2,11) Ickesignifikant	Otillräckligt (+)	
Hjärtinfarkt	Se ovan	DEB: 27 hjärtinfarkter (behandlade 806) DES/BMS: 17 hjärtinfarkter Ickesignifikant (behandlade 816)	RR** 1,26 (95 % KI 0,49–3,21)	Otillräckligt (+)	
Stenttrombos	Se ovan	DEB: 4 stenttromboser (behandlade 404) DES/BMS: 1 stenttromboser Ickesignifikant (behandlade 399)	RR** 1,45 (95 % KI 0,42–5,01)	Otillräckligt (+)	
Återställande av blodflöde *	Se ovan	DEB: 104 återställande av blodflöde (behandlade 851) DES/BMS: 77 återställande av blodflöde (behandlade 851) Ickesignifikant	RR** 1,09 (95 % KI 0,71–1,68)	Otillräckligt (+)	

* Target lesion revascularization, **RR=riskratio

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast få patienter med STEMI, exkluderades i 7 av 8 studier. Uppföljningstid: 6 mån (4st) 9 mån (3st) 12 mån (1 st)
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent av äldre modell (Taxus) undersökts. Dessa används inte i någon större utsträckning i dagsläget. Clopidogrel efter AKS, en idag mindre använd läkemedelsbehandling.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärlssjukdom. Olika lång tid med dubbel blodplättshämmande behandling. DEB med samtidig BMS respektive DEB utan samtidig BMS jämförs med BMS eller DES. Behandlingsgrupperna är kraftigt heterogena.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie. Primär endpoint var Late Lumen Loss, inte en klinisk endpoint i studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer	Studiestorlek		Väl kraftfull slutsats i studien (att någon skillnad mellan DEB med eller utan tillägg av BMS och konventionell stentbehandling (DES och/el BMS) inte föreligger), då metaanalysen sannolikt inte är av storleken att definitiva slutsatser om behandlingseffekt kan dras.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effekttorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast få patienter med STEMI, exkluderades i 7 av 8 studier. Uppföljningstid: 6 mån (4st) 9 mån (3st) 12 mån (1 st)
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent av äldre modell (Taxus) undersökts. Dessa används inte i någon större utsträckning i dagsläget. Clopidogrel efter AKS, en idag mindre använd läkemedelsbehandling.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärslsjukdom. Olika lång tid med dubbel blodplättshämmande behandling. DEB med samtidig BMS respektive DEB utan samtidig BMS jämförs med BMS eller DES. Behandlingsgrupperna är kraftigt heterogena.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	

Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie. Primär endpoint var Late Lumen Loss, inte en klinisk endpoint i studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer	Studiestorlek		Väl kraftfull slutsats i studien (att någon skillnad mellan DEB med eller utan tillägg av BMS och konventionell stentbehandling (DES och/el BMS) inte föreligger), då metaanalysen sannolikt inte är av storleken att definitiva slutsatser om behandlingseffekt kan dras.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Stenttrombos		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast få patienter med STEMI, exkluderades i 7 av 8 studier. Uppföljningstid: 6 mån (4st) 9 mån (3st) 12 mån (1 st)
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		

Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent av äldre modell (Taxus) undersökts. Dessa används inte i någon större utsträckning i dagsläget. Clopidogrel efter AKS, en idag mindre använd läkemedelsbehandling.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärlssjukdom. Olika lång tid med dubbel blodplättshämmande behandling. DEB med samtidig BMS respektive DEB utan samtidig BMS jämförs med BMS eller DES. Behandlingsgrupperna är kraftigt heterogena.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie. Primär endpoint var Late Lumen Loss, inte en klinisk endpoint i studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer	Studiestorlek		Väl kraftfull slutsats i studien (att någon skillnad mellan DEB med eller utan tillägg av BMS och konventionell stentbehandling (DES och/eller BMS) inte föreligger), då metaanalysen sannolikt inte är av storleken att definitiva slutsatser om behandlingseffekt kan dras.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmått:	Återställande av blodflöde		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st metaanalys.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast få patienter med STEMI, exkluderades i 7 av 8 studier. Uppföljningstid: 6 mån (4st) 9 mån (3st) 12 mån (1 st)
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent av äldre modell (Taxus) undersökts. Dessa används inte i någon större utsträckning i dagsläget. Clopidogrel efter AKS, en idag mindre använd läkemedelsbehandling.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Definitionen för behov återställande av blodflöde är olika mellan studierna. Blandning av stabil och instabil kranskärslssjukdom. Olika lång tid med dubbel blodplättshämmande behandling. DEB med samtidig BMS respektive DEB utan samtidig BMS jämförs med BMS eller DES. Behandlingsgrupperna är kraftigt heterogena.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie. Primär endpoint var Late Lumen Loss, inte en klinisk endpoint i studierna.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer	Studiestorlek		Väl kraftfull slutsats i studien (att någon skillnad mellan DEB med eller utan tillägg av BMS och konventionell stentbehandling (DES och/el BMS) inte föreligger), då metaanalysen sannolikt inte är av storleken att definitiva slutsatser om behandlingseffekt kan dras.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: **PubMed** Databasleverantör: **NLM** Datum: **2013-05-31 (slutsökning 2015-03-06, 2015-03-11)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.		drug eluting[ti] AND balloon*[ti]	128
11.		Drug eluting balloon*[tiab]	40
12.		10 or 11	128
13.		12 and ("Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR ((Percutaneous Coronary Revascularization[tiab] OR PCI[ti]) NOT medline[sb]))	75
14.		Filters activated: Systematic Reviews	7 (5)
15.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	11 (7)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-11 (slutsökning)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	CDSR: 12 DARE: 341 Central: 3545 HTA: 26
2	FT/TI, AB, KW	"percutaneous coronary revascularization" or PCI:ti,ab,kw	CDSR: 7 DARE: 18 Central: 2593 HTA: 6
3		1 OR 2	CDSR: DARE: Central: HTA:
4	FT/TI	"drug eluting" and balloon*:ti	CDSR: 1 DARE: 9 Central: 66 HTA: 3
5		3 AND 4	CDSR: 0 DARE: 4 Central: 19 HTA: 3
6		5 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 4 Central: 5 HTA: 2

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparde.

Rad: A10.01

Tillstånd: Återförträngning i stent (in-stent restenos)

Åtgärd: Läkemedelsballong i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid förträngningar i hjärtats kranskärl. Med hjälp av en ballong vidgas blodkärlet som därefter hålls öppet med ett stent (ett metallnät som expanderas). Både ballonger och stent kan vara behandlade med läkemedel för att minska risken att blodkärlet blir trångt igen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av läkemedelsballong i samband med PCI av återförträngning i stent (in-stent restenos) på död, hjärtinfarkt, stenttrombos och förnyad återförträngning i stent.

Eventuell kliniskt relevant effekt går inte att bedöma eftersom studiernas storlek och design inte medför att slutsatser kan dras.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I ovanstående bedömning ingår en metaanalys [76] och en randomiserad kontrollerad studie [77]. Slutsatserna baseras på 1 003 personer.

Interventionsgruppen fick behandling mot förnyad återförträngning i stent med läkemedelsavgivande ballong och kontrollgruppen fick antingen läkemedelsavgivande stent eller obehandlad ballong.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [78-80].

Saknas någon information i studierna?

Studierna var alltför små för att några säkra slutsatser skulle kunna dras.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Stenttrombos	Förnyad återförträngning i stent	Kommentar
1	Indermuehle, et al. 2013 [76]	Meta-analys, av 5 RCT	801 patienter	K: Läkemedelsavgivande stent eller obehandlad ballong I: Läkemedelsavgivande ballong	K: 29/447: 6,5 % I: 11/354: 3,1 % RR: 0,48 (95 % KI 0,24–0,95)	K: 15/447: 3,4 % I: 8/354: 2,3 % RR: 0,68 (95 % KI 0,32–1,48)	K: 1/447: 0,22 % I: 1/354: 0,28 % RR: 1,12 (95 % KI 0,23–5,49)	K:132/447: 29,5 % I: 49/354:13,8 % RR: 0,34 (95 % KI 0,16–0,73)	Systematisk översiktsartikel med meta-analys. Kontrollgruppen var heterogen och innehöll både läkemedelsavgivande stent och standardballong. "Underpowered" studie.

2	Byrne, et al. 2013 [77]	RCT	Totalt 402 patienter, varav 268 anses vara relevanta för tabuleringen (134 randomiserades till obehandlad ballong och tabuleras ej men anges under "kommentar")	K: Läkemedelsavgivande stent I: Läkemedelsavgivande ballong	K: 6/131: 4,6 % I: 3/137: 2,2 %	K: 3/131: 2,4 % I: 3/137: 2,2 %	K: 1/131: 0,8 % I: 1/137: 0,63 %	K: 17/131: 13,5 % I: 30/137: 21,9 %	Randomiserad studie där samtliga undersökta patienter hade in-stent restenos. Angiografisk uppföljning skedde hos 84% av patienterna, balanserat mellan K och I. Uppföljning ca 200 dagar. Utöver läkemedelsavgivande ballong och stent angavs data för standardballong. Död, hjärtinfarkt eller stenttrombos skiljde inte mellan läkemedelsavgivande ballong och standardballong, däremot inträffade det färre restenosor (angiven som target lesion revascularization) med läkemedelsavgivande ballong jämfört med standardballong (22,1 % vs 43,5 %, $p<0,0001$). Sammanfattningsvis: kliniska händelser eller stenttrombos skiljde inte mellan de tre grupperna. "Underpowered" studie.
---	-------------------------	-----	---	--	------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--	---

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	801 (5 originalstudier) [76] 402 (1 originalstudie) [77]	K: 29/447 (6,49 %) I: 11/354 (3,11 %) =3,4 % K: 6/131 (4,58 %) I: 3/137 (2,19 %) =2,4 %	52%	Otillräckligt (+)	Med de visade data kan följande slutsats dras: data är otillräckliga för att särskilja effekter av läkemedelsavgi-vande ballong vid in stent-restenos jämfört med standard-behandling avseende dödlighet.
Hjärtinfarkt	801 (5 originalstudier) [76] 402 (1 originalstudie) [77]	K: 15/447 (3,36 %) I: 8/354 (2,26 %) =1,10 % K: 3/131 (2,29 %) I: 3/137 (2,19 %) =0,1 %	Beräknas ej	Otillräckligt (+)	Med de visade data kan följande slutsats dras: data är otillräckliga för att särskilja effekter av läkemedelsavgi-vande ballong vid restenos jämfört med standardbehand-ling avseende hjärtinfarkt.
Stenttrombos	801 (5 originalstudier) [76] 402 (1 originalstudie) [77]	K: 1/447 (0,2 %) I: 1/354 (0,3 %) Effekt beräknas ej K: 1/131 (0,8 %) I: 1/137 (0,7 %) Effekt beräknas ej	Beräknas ej	Otillräckligt (+)	Med de visade data kan följande slutsats dras: data är otillräckliga för att särskilja effekter av läkemedelsavgi-vande ballong vid in stent-restenos jämfört med standard-behandling avseende stenttrombos.

Förnyad återförträngning i stent	801 (5 originalstudier) [76] 402 (1 originalstudie) [77]	K: 132/447 (29,5 %) I: 49/354 (13,8 %) =15,7 % (target lesion revascularization): K: 17/131 (13,0 %) I: 30/137 (21,9 %) =-8,9 %	53% -68% (ej signifikant)	Otillräckligt (+)	Med de visade data kan följande slutsats dras: data är otillräckliga för att särskilja effekter av läkemedelsavgivande ballong vid in stent-restenos jämfört med standardbehandling avseende restenos (anges som target lesion revascularization).
----------------------------------	---	---	----------------------------------	-------------------	--

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st. metaanalys, 1 st. RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent som inte används i dagens kliniska praxis (TAXUS) undersökts.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärslssjukdom. Kontrollgruppen är heterogen och i flera fall inte relevant.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Sannolikt är samtliga studier "underpowered" för död.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st. metaanalys, 1 st. RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent som inte används i dagens kliniska praxis (TAXUS) undersökts.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärlssjukdom. Kontrollgruppen är heterogen och i flera fall inte relevant.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Sannolikt är samtliga studier "underpowered" för hjärtinfarkt.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Otilräckligt (+)	

Effektmåttet:	Stenttrombos		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st. metaanalys, 1 st. RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent som inte används i dagens kliniska praxis (TAXUS) undersökts.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärlssjukdom. Kontrollgruppen är heterogen och i flera fall inte relevant.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			Sannolikt är samtliga studier "underpowered" för stenttrombos.

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++)	Otillräckligt (+)	
	Måttligt starkt (+++)		
	Begränsat (++)		
	Otillräckligt (+)		

Effektmåttet:	Förnyad återförträngning i stent		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st. metaanalys, 1 st. RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Alla patienter genomgick inte ny angiografi.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen har stent som inte används i dagens kliniska praxis (TAXUS) undersökts.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av stabil och instabil kranskärlssjukdom. Kontrollgruppen är inte relevant.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Vida konfidensintervall på grund av få individer per studie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer			Oklart om power är tillräcklig, numeriskt skedde ett relativt stort antal händelser i varje arm.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Ottillräckligt (+)	Ottillräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-31 (slutsökning 2015-03-11)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.		drug eluting[ti] AND balloon*[ti]	128
11.		Drug eluting balloon*[tiab]	40
12.		10 or 11	128
13.		12 and "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] or (Percutaneous Coronary Revascularization[tiab] OR PCI[ti]) NOT medline[sb]	75
14.		Filters activated: Systematic Reviews	7 (5)
15.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	11 (7)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-11 (slutsökning)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	CDSR: 12 DARE: 341 Central: 3545 HTA: 26
2	FT/TI, AB, KW	"percutaneous coronary revascularization" or PCI:ti,ab,kw	CDSR: 7 DARE: 18 Central: 2593 HTA: 6
3		1 OR 2	CDSR: DARE: Central: HTA:
4	FT/TI	"drug eluting" and balloon*:ti	CDSR: 1 DARE: 9 Central: 66 HTA: 3
5		3 AND 4	CDSR: 0 DARE: 4 Central: 19 HTA: 3
6		5 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 4 Central: 5 HTA: 2

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparde.

Rad: A11.01

Tillstånd: Stabil eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med komplicerad proximal LAD-stenos, trekärslsjukdom, huvudstamsstenos eller andra komplicerande kliniska faktorer

Åtgärd: Multidisciplinär konferens för ställningstagande till revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och valet av behandlingsmetod kan ha stor effekt på överlevnad, hjärtinfarktisk och risk för återfall. Därför är det viktigt att olika specialister tillsammans tar ställning till vilken behandling som är lämpligast i det enskilda fallet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ischemisk hjärtsjukdom orsakas av ateroskleros i hjärtats kranskärl vilket leder till myokardischemi. Möjliga behandlingar innefattar medicinsk terapi eller revaskularisering med antingen koronar angioplastik, PCI eller kranskärlskirurgi (CABG, coronary artery bypass grafting). Vid multidisciplinär konferens deltar specialister inom åtminstone thoraxkirurgi, kardiologi samt interventionell kardiologi och tar ställning till den lämpligaste behandlingen att föreslå den enskilda patienten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av multidisciplinär konferens för ställningstagande till revaskularisering vid stabil eller akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med komplicerad proximal LAD-stenos, trekärslsjukdom, huvudstamsstenos eller andra komplicerande kliniska faktorer.

För en person med komplicerad kranskärslsjukdom kan valet av behandlingsmetod ha stor effekt på överlevnad, hjärtinfarktisk och risk för återfall, varför ställningstagande till vilken behandling som är bäst lämpad i det enskilda fallet är en grannliga uppgift. Det råder internationell samstämmighet om att multidisciplinär konferens ökar möjligheten till ett välunderbyggt ställningstagande till lämplig behandling [5].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas studier som utvärderar effekten av multidisciplinär konferens på utfall av behandlingen. I granskningen ingår fem systematiska översikter [81-85], en översikt [86] och två riktlinjer från Europeiska hjärtförbundet (ESC) [5, 16]. Ingen studie har utvärderat effekten av multidisciplinär konferens vid ställningstagande till revaskularisering. Däremot rekommenderas multidisciplinär konferens i såväl riktlinjer från ESC samt i flera av översikterna som ingår i granskningen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderat ett multidisciplinärt arbetssätt vid ställningstagande till revaskularisering.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-10			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	Percutaneous Coronary Intervention[Mesh] OR Angioplasty, Balloon, Coronary[Mesh] OR angioplasty[ti] OR percutaneous coronary interventions[ti] OR PCI[ti] OR balloon[ti] OR stent[ti] OR stenting[ti]))	73966
2.	MeSH, FT	Coronary Artery Bypass[MeSH] OR coronary artery surgery[ti] OR cabg[tiab] OR coronary artery bypass[ti]	46569
3.	FT	complex coronary artery disease[tiab] OR multivessel[tiab] OR LAD stenosis[tiab] OR left main[tiab] OR LMAD[tiab] OR main stem stenosis[tiab] OR diabetes[tiab]	314445
4.	MeSH, FT	Stroke[MeSH] OR Myocardial Infarction[MeSH] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR cerebrovascular event*[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR cardiovascular event*[tiab] OR death[tiab]	935538
5.		1 AND 2 AND 3 AND 4	1041
6.		5 Filters: English, Randomized controlled trial	138

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparat

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-06-12			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees OR angioplasty or "percutaneous coronary interventions" or PCI or balloon or stent or stenting:ti	CDSR:39 DARE:374 Central:4881 HTA:169
2.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Coronary Artery Bypass] explode all trees OR "coronary artery surgery" or "coronary artery bypass":ti or cabg:ti,ab,kw	CDSR:15 DARE:173 Central:5066 HTA:62
3.	FT	"complex coronary artery disease" or multivessel or "LAD stenosis" or "left main" or LMAD or "main stem stenosis" or diabetes:ti,ab,kw	CDSR:250 DARE:695 Central:18944 HTA:301
4.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cerebrovascular event" or "cerebrovascular events" or "myocardial infarction" or "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or death:ti,ab,kw	CDSR:1402 DARE:1796 Central:34533 HTA:291
5.		1 AND 2 AND 3 AND 4	CDSR:9 DARE:3 Central:145 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A12.01

Tillstånd: Stabil eller akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning med trekärslssjukdom, och beräknat eller uppskattat SYNTAX score > 22 eller diabetes

Åtgärd: Kranskärlskirurgi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har bättre effekt än PCI vid tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kranskärlskirurgi (CABG, coronary artery bypass grafting) innebär öppen hjärtkirurgi med sternotomi och hjärt-lungmaskin. Alternativa behandlingar innefattar koronar angioplastik, PCI eller medicinsk behandling. SYNTAX score är ett angiografiskt graderingsverktyg för att bedöma komplexiteten av kranskärslssjukdom där höga värden indikerar mer komplicerad anatomi för koronarpatologin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil eller akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning med trekärslssjukdom, och beräknat eller uppskattat SYNTAX score > 22 eller diabetes ger CABG

- 5,1 procent absolut riskreduktion på 5-årsmortalitet jämfört med PCI hos patienter med SYNTAX score > 22 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 5,4 procent absolut riskreduktion på 5-årsmortalitet jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 6,5 procent absolut riskreduktion på 5-årsrisk för hjärtinfarkt jämfört med PCI hos patienter med SYNTAX score > 22 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 7,9 procent absolut riskreduktion på 5-årsrisk för hjärtinfarkt jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- ingen signifikant skillnad i risk för stroke i subgruppen SYNTAX score > 22 med reservation för lågt antal händelser i subgruppsanalysen (begränsat vetenskapligt underlag)
- 2,8 procent absolut riskökning på 5-årsrisk för stroke jämfört med PCI hos patienter med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

CABG är behäftad med risk för ett flertal komplikationer där de av störst betydelse är neurologiska komplikationer i form av stroke och kognitiv dysfunktion, sårinfektion, perioperativ hjärtinfarkt samt postoperativ njursvikt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [87, 88]. De två studierna grundar sig på samma ursprungsmaterial men med olika uppföljningstid. Slutsatserna baseras på 1 215 personer för mortalitet vid SYNTAX score > 22, oklart antal personer för mortalitet hos en subgrupp med diabetes, 1 215 personer för hjärtinfarkt vid SYNTAX score > 22, oklart antal personer för hjärtinfarkt hos en subgrupp med diabetes, 1 215 patienter för stroke vid SYNTAX score > 22 och oklart antal personer för stroke hos en subgrupp med diabetes.

Det finns också en systematisk översikt publicerad [83] i vilken resultat från de randomiserade kontrollerade studierna ingår [87, 88]. Någon metaanalys har ej gjorts i den systematiska översikten och den tabelleras därför ej. För gruppen med diabetes är resultaten i översiktens refererade studier i linje med de som rapporterats här. För gruppen med SYNTAX score > 22 finns enbart resultat från SYNTAX-studien att tillgå. I granskningen ingår även publikationen med 12-månadersresultat från SYNTAX-studien men denna tabelleras ej eftersom femårsresultat valts i stället [89].

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen är tillagd i referenslistan [90].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som jämför revaskularisering mot modern medicinsk behandling. Ytterligare studier som subgrupperat patienter utifrån SYNTAX score fattas. Ingen metaanalys är gjord för att utvärdera resultaten hos patientgruppen med diabetes.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Hjärtinfarkt	Stroke	Kommentar
1	Farkouh et al, 2012 [88]	RCT	1 900	K: PCI med läkemedelsstent (953 patienter) I: CABG (947 patienter)	12 månader - K: 3,4%. I: 4,2%. p=0,35. 5 år - K: 16,3%. I: 10,9%. p=0,049.	12 månader - K: 5,8%. I: 3,4%. p=0,02. 5 år - K: 13,9%. I: 6,0%. p<0,001.	12 månader - K: 0,9% I: 1,9%. p=0,06. 5 år - K: 2,4%. I: 5,2%. p=0,03.	FREEDOM-studien. Endast patienter med diabetes. Subgruppsanalys avseende olika SYNTAX-score för primärt utfallsmått (död/hjärtinfarkt/stroke) visade på en icke signifikant interaktion (p=0,58).

2	Mohr et al, 2013 [87]	RCT	1 800 varav 1 676 var tillgängliga för 5-årsuppföljning	K: PCI med läkemedelsstent (871 patienter). I: CABG (805 patienter)	5 år - K: 13,9%. I: 11,4%. p=0,10. Subgrupp SYNTAX-score >22: K: 97/600 (16,2%) I: 68/615 (11,1%). p=0,0095.	5 år - K: 9,7%. I: 3,8%. p<0,0001. Subgrupp SYNTAX-score >22: K: 61/600 (10,1%). I: 22/615 (3,6%). p<0,0001	5 år - K: 2,4%. I: 3,7%. p=0,09. Subgrupp SYNTAX-score >22: K: 15/600 (2,5%). I: 21/615 (3,4%). p=0,40.	5-års uppföljning av SYNTAX-studien.
---	-----------------------	-----	---	---	---	--	--	--------------------------------------

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet – SYNTAX score >22	1 215 patienter (1 originalstudie), [87].	5,1% absolut riskreduktion för 5-årsmortalitet för subgrupp SYNTAX>22 (SYNTAX-studien).		Måttligt starkt (+++)	
Mortalitet – diabetessubgrupp	Oklart antal patienter för detta effektmått men 1 900 i ursprungspopulationen (1 originalstudie), [88].	5,4% absolut riskreduktion för 5-årsmortalitet gällande diabetespatienter (FREEDOM-studien).		Måttligt starkt (+++)	
Hjärtinfarkt – SYNTAX score >22	1 215 patienter (1 originalstudie), [87].	6,5% absolut riskreduktion för hjärtinfarkt 5 år efter ingrepp för subgrupp SYNTAX>22 (SYNTAX-studien).		Måttligt starkt (+++)	

Hjärtinfarkt – diabetes-subgrupp	Oklart antal patienter för detta effektmått men 1 900 i ursprungspopulationen (1 originalstudie), [88].	7,9% absolut riskreduktion för hjärtinfarkt 5 år efter ingrepp gällande diabetespatienter (FREEDOM-studien).		Måttligt starkt (+++)	
Stroke – SYNTAX score >22	1 215 patienter (1 originalstudie), [87].	Ingen signifikant skillnad för subgruppen SYNTAX>22.		Begränsat (++)	
Stroke – diabetessubgrupp	Oklart antal patienter för detta effektmått men 1 900 i ursprungspopulationen (1 originalstudie), [88].	2,8% absolut riskökning gällande stroke 5 år efter ingrepp gällande diabetespatienter (FREEDOM-studien).		Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet – SYNTAX score >22		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindad studie.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat. Resultat i tabellerade studier stämmer väl överens med ytterligare studier presenterade i SÖ [83].
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Data för aktuell subgrupp endast tillgängligt i SYNTAX-studien.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studien sponsrad av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmått:	Mortalitet –diabetessubgrupp		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindad studie.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat. Resultat i tabellerade studier stämmer väl överens med ytterligare studier presenterade i SÖ [83].
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studien sponsrad av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmått:	Hjärtinfarkt – SYNTAX score >22		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindad studie.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studien sponsrad av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt – diabetessubgrupp		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindad studie.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studien sponsrad av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)		

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	Stroke – SYNTAX score >22		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindad studie.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Lågt antal events i subgruppsanalys.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studierna sponsrade av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Stroke – diabetessubgrupp		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Ej blindade studier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	Ej statistiskt testat.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Studierna sponsrade av industrin.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-10 (slutsökning 2015-03-11)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	Percutaneous Coronary Intervention[Mesh] OR Angioplasty, Balloon, Coronary[Mesh] OR angioplasty[ti] OR percutaneous coronary interventions[ti] OR PCI[ti] OR balloon[ti] OR stent[ti] OR stenting[ti]))	73966
2.	MeSH, FT	Coronary Artery Bypass[MeSH] OR coronary artery surgery[ti] OR cabg[tiab] OR coronary artery bypass[ti]	46569
3.	FT	complex coronary artery disease[tiab] OR multivessel[tiab] OR LAD stenosis[tiab] OR left main[tiab] OR LMAD[tiab] OR main stem stenosis[tiab] OR diabetes[tiab]	314445
4.	MeSH, FT	Stroke[MeSH] OR Myocardial Infarction[MeSH] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR cerebrovascular event*[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR cardiovascular event*[tiab] OR death[tiab]	935538
5.		1 AND 2 AND 3 AND 4	1041
6.		5 Filters: English, Randomized controlled trial	138 (28)
7.		5 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01, English	(24)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-06-12 (slutsökning 2015-03-11)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees OR angioplasty or "percutaneous coronary interventions" or PCI or balloon or stent or stenting:ti	CDSR:39 DARE:374 Central:4881 HTA:169
2.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Coronary Artery Bypass] explode all trees OR "coronary artery surgery" or "coronary artery bypass":ti or cabg:ti,ab,kw	CDSR:15 DARE:173 Central:5066 HTA:62
3.	FT	"complex coronary artery disease" or multivessel or "LAD stenosis" or "left main" or LMAD or "main stem stenosis" or diabetes:ti,ab,kw	CDSR:250 DARE:695 Central:18944 HTA:301
4.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cerebrovascular event" or "cerebrovascular events" or "myocardial infarction" or "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or death:ti,ab,kw	CDSR:1402 DARE:1796 Central:34533 HTA:291
5.		1 AND 2 AND 3 AND 4	CDSR:9 (0) DARE: 3 (6) Central: 145 (36) HTA:0 (0)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A13.01

Tillstånd: Stabil angina pectoris, CCS I–II, med påvisbar lindrig till måttlig ischemi

Åtgärd: Kranskärlsröntgen för möjlighet till revaskularisering

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och det saknas vetenskapligt stöd för att åtgärden gör nytta.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Stabil kranskärlssjukdom, som beror på åderförträngning i hjärtats blodkärl, medför inskränkningar i hjärtats förmåga att arbeta på grund av syrebrist. Vanliga symtom är central bröstsmärta eller andfåddhet framför allt vid ansträngning (angina pectoris). Utredningen är primärt icke-invasiv och innebär olika funktionstester. Vid diagnos påbörjas behandling med läkemedel. Vid otillräcklig effekt eller misstanke om syrebrist kan utredningen utökas med kranskärlsröntgen. Tillståndet kan efter kranskärlsröntgen behandlas med PCI eller öppen hjärtkirurgi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kranskärlsröntgen som led i utredning och behandling på mortalitet vid stabil angina pectoris, CCS I–II, med påvisbar lindrig till måttlig ischemi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kranskärlsröntgen är en invasiv undersökning som har en förhållandevis stor risk för komplikationer (1–3 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie vars substudie [91] har värderats och resulterat i ovanstående bedömning. Slutsatserna baseras på data från 1 381 personer för effektmåttet dödlighet. Totalt 115 personer avled inom ramen för studien.

Saknas någon information i studierna?

Studierna är inte primärt designade för att utvärdera den avsedda åtgärden eftersom alla patienter genomgick kranskärlsröntgen. Vidare har studierna för få deltagare för att utvärdera effekten av intervention vid det avsedda tillståndet. Således saknas adekvat underlag för kranskärlsröntgen som led i utredning och behandling av mild till måttlig stabil angina pectoris med ischemi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Död och ickefatal AMI	Kommentar
2	Shaw <i>et al.</i> 2012 [91]	Substudie av en RCT	1 381	Samtliga patienter genomgick en SPECT vid studiestart. Optimal medicinsk terapi (OMT)= 699 OMT+PCI= 682	Totalt dog 115 patienter. Patienter med ingen eller mild ischemi (bedömd på SPECT, <3 av max 6 ischemiska hjärtsegment) med avseende på död: HR 0.70 [1.13–9.43] p=0.14 Patienter med måttlig till uttalad ischemi med avseende på död: HR 0.62 [0.30–1.28] p=0.20	169 ickefatala hjärtinfarkter inträffade. Femårsuppföljning med avseende på död eller ickefatal hjärtinfarkt var identisk i båda grupperna 19% för (OMT med PCI eller enbart OMT) hos patienter med ingen till mild ischemi. Hos patienter med måttlig till svår ischemi var händelsefrekvensen 21% för OMT och 24% för OMT med PCI (HR 1.16 [0.77, 1.73], p=0.48).	En substudie av en större randomiserad studie. Samtliga patienter undersöktes med kranskärlsröntgen i samband med studiestart. Konfidensintervallets nedre gräns sannolikt felaktigt (avseende död), ty stämmer ej med HR och p-värde.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	1 381 (115 dog), [91]	Ickesignifikant	Ickesignifikant	Otillräckligt (+)	Säker bedömning av tillståndet kan inte ske då CCS-klass inte anges i studierna.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Substudier ur en RCT.
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast 1 population (kohort). Selektionsbias vid randomisering, viss crossover.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Huvudsakligen BMS använda.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Små populationer, men från samma huvudstudie. Vida konfidensintervall. Mortalitet var ej primär endpoint.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Substudie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)	-1	
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130222			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
59.		"Angina, Stable"[Mesh]	163
60.		Stable Angina[tiab] NOT medline[sb]	298
61.		59 OR 60	461
62.		"Coronary Angiography"[Mesh]	45042
63.		Coronary Angiograph*[tiab] NOT medline[sb]	1437
64.		62 OR 63	46479
65.		61 OR 64	103
66.		65 AND Filters activated: Systematic Reviews	0
67.		65 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	1
68.		"Myocardial Ischemia"[Mesh]	337047
69.		ischemia[tiab]	123265
70.		68 OR 69	426234
71.		61 AND 70	205
72.		71 AND Filters activated: Systematic Reviews	10
73.		71 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	15

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees	5
2.		stable angina":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1783
3.		#1 or #2	1785
4.		MeSH descriptor: [Coronary Angiography] explode all trees	3021
5.		angiography:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6946
6.		#4 or #5	6946
7.		#3 and #6	160
8.		MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	19844
9.		ischaemi* or ischemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14740
10.		#8 or #9	29789
11.		#10 and #7	150
12.		"stable angina" and angiograph*:ti (Word variations have been searched)	4
13.		#11 or #12	150
14.		DARE	2
15.		Central	148

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A14.01

Tillstånd: Stabil angina pectoris, gränssignifikant stenosis vid kranskärlsröntgen

Åtgärd: Intrakoronär tryckmätning för beslut om revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden har god effekt och tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Frågeställningen gäller om beslut om revaskularisering ska avgöras efter bedömning av stenosgrad vid kranskärlsröntgen med hjälp av ögonmått eller med intrakoronär tryckmätning i tillägg till ögonmåtsbedömningen av stenosgraden. Graden av stenosis i ett kranskärl är svår att avgöra med ögat. Traditionellt anses en stenosis som blockerar 50 procent av kranskärllets diameter vara "signifikant", det vill säga symtomgivande och prognostiskt ogynnsamt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil angina pectoris, gränssignifikant stenosis vid kranskärlsröntgen, ger intrakoronär tryckmätning för beslut om revaskularisering

- en absolut riskreduktion på 5,1 procentenheter på det kombinerade utfallsmåttet mortalitet, hjärtinfarkt, revaskularisering jämfört med kranskärlsröntgen och bedömning med ögonmått (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie [92]. Slutsatserna baseras på 1 005 personer för det kombinerade utfallsmåttet mortalitet, hjärtinfarkt, revaskularisering.

I studien ingår personer med signifikanta stenoser (> 50 procent) i flera (minst två) kärl. Interventionsgruppen randomiserades till intrakoronär tryckmätning, vilket innebär att fraktionell flödesreserv (FFR) mättes och PCI gjordes enbart om $FFR \leq 0,8$. Stenoser med $FFR > 0,8$ behandlades inte. Kontrollgruppen fick angiografisk PCI, det vill säga operatören beslutar

tade om PCI enligt gängse kriterier på signifikans baserat på kranskärldrönten och ögonmått enbart.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Kombinerat utfallsmått mortalitet/hjärtinfarkt/ny revaskularisering	Kommentar
1	Tonino, 2009 [92]	RCT, multicenterstudier	1 005	K: Angiografi och bedömning med ögonmått (n=496) I: Intrakoronar tryckmätning (n=509)	18,3 % 13,2 % p=0,02	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Kombinerat utfallsmått mortalitet/hjärtinfarkt/ny revaskularisering	1 005 (1), [92]	5,1 %-enheter		Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Kombinerat utfallsmått av mortalitet, hjärtinfarkt, revaskularisering		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	x	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		En studie
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	Coronary Artery Disease/therapy[Majr] OR Angina Pectoris/therapy[Majr] OR stable angina[ti] OR Coronary Stenosis[Majr] OR multivessel[ti]	66484
2.	MeSH, FT	"Drug Eluting Stents"[Mesh] OR drug coated stent[tiab] OR drug coated stents[tiab] OR drug eluting stent[tiab] OR drug eluting stents[tiab] OR sirolimus-eluting[tiab] OR paclitaxel-eluting[tiab] OR everolimus-eluting[tiab]	8126
3.	MeSH, FT	"Fractional Flow Reserve, Myocardial"[Mesh] OR intracoronary pressure[tiab] OR flow reserve[tiab]	3130
4.		1 AND 3	671
5.		4 Filters: Meta-analysis	3
6.		4 Filters: Randomized Controlled Trial	55

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-01			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees OR MeSH descriptor: [Coronary Stenosis] explode all trees	CDSR: 22 DARE: 379 Central: 6648 HTA: 170
2.	FT	"stable angina" or multivessel:ti	CDSR: 4 DARE: 23 Central: 992 HTA: 13

3.		1 OR 2	CDSR: 23 DARE: 389 Central: 6991 HTA: 170
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fractional Flow Reserve, Myocardial] explode all trees	CDSR:0 DARE:1 Central:22 HTA:1
5.	FT	"intracoronary pressure" or "flow reserve":ti,ab,kw	CDSR: 0 DARE: 2 Central: 203 HTA: 2
6.		4 OR 5	CDSR: 0 DARE: 2 Central: 203 HTA: 2
7.		3 AND 6	CDSR: 0 DARE:1 Central: 84 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A15.01

Tillstånd: Stabil angina pectoris, behandlad med PCI, läkemedelsavgivande stent och acetylsalicylsyra

Åtgärd: Klopido­grel som tillägg under mer än sex månader

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Effekten av åtgärden är inte bättre vid längre behandlingstid än sex månader, men risken för allvarlig blödning ökar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI och implantation av stent ges kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra (ASA) och klopido­grel under en begränsad tid för att minska risken för stenttrombos, en allvarlig komplikation som kan orsaka såväl hjärtinfarkt som död. En möjlig anledning till den ökade risken kan vara att tilläggsbehandling med klopido­grel avslutas för tidigt. Enligt rådande riktlinjer har tolv månaders kombinationsbehandling med ASA och klopido­grel rekommenderats efter implantation av läkemedelsavgivande stent (DES) hos personer med stabil kärlkramp (stabil angina pectoris). Randomiserade studier har dock fram till nyligen saknats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid stabil angina pectoris behandlad med PCI, läkemedelsavgivande stent och ASA ger klopido­grel som tillägg under mer än sex månader

- ingen effekt på mortalitet jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på stenttrombos jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag)
- en ökad absolut risk med 0,44 procentenheter och en relativ riskökning med 2,64 (95-procentigt konfidensintervall 1,31–5,30) för allvarlig blödning jämfört med kortare behandlingstid (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Utöver ovan nämnda innebär åtgärden inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som innehåller fyra randomiserade kontrollerade studier publicerade mellan 2010 och 2012 [93] och en randomiserad studie [94].

Slutsatserna från den systematiska översikten baseras på 8 158 personer för samtliga effektmått, dock inkluderades oselekterade kranskärlssjuka personer. Mellan 26 och 49 procent av de inkluderade personerna hade stabil angina pectoris (totalt 3 181 personer).

I REAL/ZEST-LATE-studien randomiserades 2 701 personer (varav 1 014 med stabil angina) tolv månader efter PCI till tolv månaders fortsatt tillägg med klopido­grel eller enbart ASA. Endast personer som varit fria från hjärt­händelser tolv månader efter PCI inkluderades, således skedde en bortselektion av högriskpersoner.

I PRODIGY-studien randomiserades 1 970 personer (varav 507 med stabil angina) en månad efter PCI till sex eller 24 månaders tillägg med klopido­grel. För subgruppen stabil angina redovisades ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende risk för primärt effektmått (död/hjärtinfarkt/cerebrovaskulär händelse).

I EXCELLENT-studien randomiserades 1 443 personer (varav 699 med stabil angina) direkt efter PCI till sex eller tolv månaders tillägg med klopido­grel. För subgruppen stabil angina redovisades ingen signifikant ökad risk för primärt effektmått (död/hjärtinfarkt/restenos) med sex månaders tillägg av klopido­grel.

I RESET-studien randomiserades 2 117 personer (varav 961 med stabil angina) direkt efter PCI till tre månaders tillägg med klopido­grel (+ Endeavor zotarolimusstent) eller tolv månaders tillägg med klopido­grel (+ andra typer av DES). I metaanalysen finns RESET-studien med som abstract men publi­kationen några månader senare visar exakt samma resultat som abstract.

Slutsatserna från den randomiserade studien, OPTIMIZE, baseras på 3 119 patienter där samtliga effektmått redovisades separat men blödningar angavs endast enligt GUSTO-kriterierna. Studien inkluderade patienter med både stabil kranskärlssjukdom, med vad som anges som låg risk för akut koronart syndrom, och tyst ischemi. Patienterna behandlades öppet med ASA och ran­domiserades till tilläggsbehandling av klopido­grel i tre eller tolv månader. Inga signifikanta skillnader emellan kort och lång behandling kunde påvisas oavsett studerat effektmått.

Saknas någon information i studierna?

Subgruppsanalyser för stabil angina redovisas inte i REAL/ZEST-LATE-, RESET- eller OPTIMIZE-studierna. I PRODIGY- och EXCELLENT-studierna redovisas enbart primärt effektmått i subgruppsanalyserna av stabil angina.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoeko­nomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal personer	Behandlingsar-mar/behandlingstid	Mortalitet	Hjärtinfarkt	Stenttrombos	Blödning (TIMI major)	Kommentar
1	Cassese et al, 2012 [93]	SÖ inkl. 4 RCT	8 158 (varav 3 181 med stabil angina, SA)	1) 12 mån (346 SA) vs 6 mån (353 SA) 2) 24 mån (257 SA) vs 6 mån (250 SA) 3) 24 mån (514 SA) vs 12 mån (500 SA) 4) 12 mån (490 SA) vs 3 mån (471)	Alla: 1,15 (0,88–1,54) Ej signifikant	Alla: 0,95 (0,66–1,36) Ej signifikant	Alla: 0,88 (0,43–1,81) Ej signifikant	Alla: 2,64 (1,31–5,30) p < 0,05	Effektmått finns ej angivna för stabil angina separat.
2	Feres et al, 2013 [94]	RCT	3 119 patienter (varav 1 846 med SA, 277 med tyst ischemi, 996 med genomgången akut koronart syndrom inom ≤30 dagar).	Randomisering av patienter till: 3 månaders eller 12 månaders behandling med klopido-rel.	Total mortalitet, alla patienter: -3 mån: 43st (2,8%) -12 mån 45st (2,9%) HR: 0,95 (0,63-1,45) Ej signifikant	Hjärtinfarkt, alla patienter: -3 mån: 49st (3,2%) -12 mån: 42st (2,7%) HR: 1,17 (0,77-1,76) Ej signifikant	Stenttrombos, definitiv eller sannolik, alla patienter: -3 mån: 13st (0,8%) -12 mån: 12st (0,8%) HR: 1,08 (0,49-2,6) Ej signifikant	Major bleeding (modifierade GUSTO-kriterier), alla patienter: -3 mån: 10st (0,6%) -12 mån: 14st (0,9%) HR: 0.71 (0,32-1,6) Ej signifikant	Ickeblindad, randomiserad studie av patienter med dominerande stabil angina eller lågrisk patienter med nyligen genomgången akut koronart syndrom. Trots storleken, är studien underpowered för att bedöma kliniska händelser i uppföljningsfasen (efter mer än 3 mån). Studien är designad för kombinerade utfallsmått och för non-inferiority.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (kortare minus längre behandlingstid)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	8 158 (både stabila och instabila patienter) (4) [93] 3 119 (1) [94]	- 0,31 procentenheter, uppföljning 12–24 mån -0,1 procentenheter, uppföljning 12 mån	1,15 (0,88– 1,54) 0,95 (0,63-1,45)	Begränsat (++)	Siffror för alla separata effektmått gäller <u>både</u> stabila och instabila patienter.
Hjärtinfarkt	8 158 (4) [93] 3 119 (1) [94]	+ 0,08 procentenheter, uppföljning 12–24 mån +0,5 procentenheter, uppföljning 12 mån	0,95 (0,66–1,36) 1.17 (0,77-1,76)	Begränsat (++)	
Stenttrombos	8 158 (4) [93] 3 119 (1) [94]	+ 0,15 procentenheter, uppföljning 12–24 mån Ingen skillnad	0,88 (0,43–1,83) 1,08 (0,49-2,36)	Begränsat (++)	
Blödning (TIMI major)	8 158 (4) [93] 3 119 (1) [94]	- 0,44 procentenheter, 12–24 mån TIMI anges ej i studien	2,64 (1,31–5,30) Ej angivet.	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I en av studierna randomiserades deltagarna 12 mån efter PCI-ingreppet och endast de som varit fria från händelser efter PCI var möjliga att inkludera, alltså bortselektion av högriskindivider. Studierna har studerat olika startpunkt samt tidsintervall för randomiserad behandling.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna har olika tidsduration för kort resp. lång behandling. Olika DES används i de olika studierna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Finns inte preciserat för subgruppen "stabil angina" Få händelser
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektmåttet:		Hjärtinfarkt	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I en av studierna randomiserades deltagarna 12 mån efter PCI-ingreppet och endast de som varit fria från händelser efter PCI var möjliga att inkludera, alltså bortselektion av högriskindivider.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna har olika tidsduration för kort resp. lång behandling. Olika DES används i de olika studierna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Finns inte preciserat för subgruppen "stabil angina" Få händelser
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektåttet:		Stentrombos	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I en av studierna randomiserades deltagarna 12 mån efter PCI-ingreppet och endast de som varit fria från händelser efter PCI var möjliga att inkludera, alltså bortselektion av högriskindivider.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna har olika tidsduration för kort resp. lång behandling, olika DES används.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Finns inte preciserat för subgruppen "stabil angina" Mycket få händelser
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Effektmåttet:		Blödning (TIMI major)	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		I en av studierna randomiserades deltagarna 12 mån efter PCI-ingreppet och endast de som varit fria från händelser efter PCI var möjliga att inkludera, alltså bortselektion av högriskindivider.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Studierna har olika tidsduration för kort resp. lång behandling, olika DES används. Majoriteten av patienterna genomgick kranskärls-ingreppet via punktering av ljumskartären.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Finns inte preciserat för subgruppen "stabil angina" Mycket få händelser. Saknar blödningskategorisering enl. TIMI som utfallsmått i en studie.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effekttorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11 (slutsökning 2015-03-06)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
17.	MeSH, FT	"Drug-Eluting Stents"[Mesh] OR Drug-Eluting Stent*[tiab] OR Drug-Coated Stent*[tiab]	7795
18.		clopidogrel[ti]	5833
19.		("Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]) AND 17 AND 18	384
20.		19 Filters: Randomized controlled trial, English	46 (19)
21.		19 Filters: Systematic reviews, English	21 (7)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03 (slutsökning 2015-03-06)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.		MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees OR "Drug-Eluting Stent" or "Drug-Coated Stent" or "Drug-Eluting Stents" or "Drug-Coated Stents":ti,ab,kw	CDSR:2 DARE:118 Central:601 HTA: 41
11.		clopidogrel[ti]	CDSR:1 DARE:46 Central:272 HTA:24

12.	10 AND 11	CDSR:0 DARE:1 (1) Central:23 (15) HTA:0
-----	-----------	---

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A16.01

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom och förhöjt plasmaglukos > 11 mmol/l

Åtgärd: Intravenös insulinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är begränsat på viktiga effektmått och åtgärden medför en risk för allvarlig hypoglykemi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förhöjt plasmaglukos är starkt förknippat med försämrad prognos i samband med akut kranskärslsjukdom. Insulinbehandling vid akut kranskärslsjukdom brukar delas upp efter vilket mål man har med behandlingen. Insulin kan ges med syfte att normalisera blodsockret och nå glykemisk kontroll. Det kan även ges tillsammans med glukos och kalium (glukos-insulin-kalium-infusion, GIK-infusion) med syfte att ge cellen näring. Man tillför då stora mängder insulin och blodglukosnivåerna är av mindre vikt. Aktuell rad avser ej behandling med GIK-infusion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslsjukdom och förhöjt P-glukos > 11 mmol/l har intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos

- ingen effekt på mortalitet jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut effekt på 8,5–58 procentenheter på hypoglykemi jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på reinfarkt jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Insulinbehandling kan förorsaka hypoglykemi som potentiellt kan vara farligt. I studien av Finfer et al [95] analyserades risken för död vid hypoglykemi. Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) hade en hazard ratio på 1,41 (95-procentigt konfidensintervall 1,21–1,62, $p < 0,001$) och svår hypoglykemi (B-glukos $\leq 2,2$) hade en hazard ratio på 2,10 (95-procentigt konfidensintervall 1,59–2,77).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter samt en randomiserad kontrollerad studie. I den ena systematiska översikten [96] analyserades fem randomiserade kontrollerade studier som undersöker intensiv insulinterapi i samband med akut hjärtinfarkt. Därtill ingår ytterligare en systematisk översikt där man delat upp analysen i två delar. Man analyserar dels effekten av glukos-insulin-kaliuminfusion, dels effekten av infusion med insulin och glukos. I tabelleringen ingår endast data från tre randomiserade studier på effekten av infusion med insulin och glukos. Alla studier i den systematiska översikten av Kansagara [96] ingår även i systematiska översikten av Zhao [97].

En randomiserad kontrollerad studie [95] har inkluderats i granskningen för att värdera riskerna med hypoglykemier. Studien är gjord på intensivvårdspatienter men riskerna med hypoglykemier torde vara någorlunda liknande oavsett diagnos.

Slutsatserna baseras på 1 639 patienter för mortalitet vid infusion av glukos och insulin, 8 217 patienter för risken för hypoglykemi och 2 113 patienter för effektmåttet reinfarkt.

I de granskade studierna har man angivit blodglukos och inte plasma-glukos. Studierna har betydande skillnader i inklusionskriterier och vilken behandling som givits. Interventionsgruppen har haft en insulininfusion under 24 timmar enbart eller med tillägg av insulin i flerdos under tre månaders uppföljningstid.

Interventionsgrupperna i studierna har haft genomsnittligt blodglukos på 4,3–9,6 mmol/l och kontrollgrupperna 4,0–11,7. Kontrollgrupperna har fått konventionell terapi vilket inte är närmare beskrivet förutom att man i en studie gav insulin vid blodglukos > 16,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Någon metaanalys för patientgruppen med hjärtinfarkt är ej utförd i den systematiska översikten av Kansagara [96]. Den systematiska översikten av Zhao saknar information om hypoglykemier och andra effektmått, exempelvis reinfarkt [97]. Kontrollgruppernas konventionella terapi är inte beskriven.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Hypoglykemi	Reinfark	Kommentar
1	Kansagara, 2011 [96]	SÖ, med 5 RCT på hjärtinfarkt och insulinbehandling	3 917 varav 2 113 behandlats med insulin-glukos infusion.	I: Insulin-glukos infusion med mål för B-glukos på 4–10, 7–11 och 7–10 i de olika studierna K: I de flesta studierna ej angivet, i en studie gavs insulin vid B-glukos < 16,0		Definierat som B-glukos < 3,0–3,5 beroende på studie. K: 0 % I: 15 % K: 1,8 % I: 10,3 % K: 1,0 % I: 12,7 % och 9,6 %	En studie visade 3,7 % absolut riskreduktion (p = 0,05). I övriga studier fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.	Ingen metaanalys gjordes på denna patientgrupp i SÖ:n. 3 av 5 studier avser behandling med glukos-insulin infusion och övriga 2 avser glukos-insulin-kalium infusion. Alla studier ingår även i SÖ:n av Zhao [97].
2	Zhao, 2010 [97]	SÖ, med 3 RCT	1 639	I: Infusion av insulin och glukos. K: Ej angivet i SÖ:n.	K:101/734=14% I: 145/905=16% RR: 1,07 (95% KI 0,85–1,36, p=0,55).	Ej angivet	Ej angivet	Metaanalysen i SÖ:n uppdelad i två delar, dels behandling med glukos-insulin-kalium, dels behandling med insulin-glukos. Endast diabetespatienter. Ej angivet vilken tidsaspekt på mortalitet som avses.
3	Finfer, 2012 [95]	RCT	6 104	I: Intensiv glukoskontroll med B-glukos 4,5–6,0. K: Sedvanlig glukoskontroll med B-glukos <10,0.		Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) – I: 74,2 %. K: 15,8 %. Svår hypoglykemi (B-glukos ≤2,2): I: 6,9 %. K: 0,5 %.		Post hoc analys av data från RCT. Endast risken för hypoglykemi tabelleras då studien är på intensivvårdspatienter.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet vid behandling med infusion av insulin och glukos.	1 639 (3)	Ingen skillnad mellan grupperna		Begränsat (++)	
Hypoglykemi	8 217 (4)	8,5–58 %-enheter		Begränsat (++)	Definierat som B-glukos <3,0–3,9 beroende på studie.
Reinfarkt	2 113 (3)	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Begränsat (++)	En studie visade 3,7 % absolut riskreduktion vilket var gränssignifikant (p=0,05). I övriga studier fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet vid behandling med infusion av insulin och glukos		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Metaanalys baserad på 3 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet i SÖ:n (2) är skattade till mellan 2 och 3 enl Jadad score. Mycket små skillnader i B-glukos mellan kontroll- och interventionsgrupper.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Endast patienter med diabetes. Behandlingen i kontrollgrupperna framgår ej.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ingen statistisk heterogenitet.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens	Inte relevant	Inte relevant	Nej.

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Hypoglykemi		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet i den ena SÖ:n [96] är skattade dålig till medelhög med en sammantagen evidensgrad enl GRADE som begränsat vetenskapligt underlag. RCT:n är av god kvalitet [95]. I SÖ:n av Zhao [97] anges inte förekomst av hypoglykemier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Behandlingen i kontrollgrupperna framgår ej i SÖ:n [96]. RCT:n [95] är gjord på intensivvårdspatienter vilket bidrar till osäkerheten.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor variation mellan studier. Kan dock förklaras av skillnader i behandlingsregim mellan studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ej angivet i SÖ:n [96].
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Reinfark		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet är i SÖ:n av Kansagara skattade dålig till medelhög med en sammantagen evidensgrad enl GRADE som begränsat vetenskapligt underlag.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en vä-	Inga problem (inget avdrag)		Ej angivet.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	

sentlig effekt och ingen effekt)	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130222			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
74.		"Myocardial Infarction"[Mesh]	138827
75.		((Myocardia[ti] OR Infarction[ti]) AND acute[ti]) NOT medline[sb]	1395
76.		74 OR 75	140196
77.		"Insulin"[Mesh]	149673
78.		Insulin*[ti] NOT medline[sb]	6040
79.		77 OR 78	155429
80.		76 AND 79	1022
81.		80 AND Filters activated: Systematic Reviews	25
82.		80 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	103

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	537
2.		"Acute Coronary Syndrome"	1191
3.		#1 or #2	1191
4.		MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	8107
5.		insulin:ti or insulins:ti	7249
6.		#4 or #5	11244
7.		#3 and #6	8
8.		CDSR	1
9.		Central	7

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A17.01

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom och förhöjt plasmaglukos 7–11 mmol/l

Åtgärd: Intravenös insulinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden saknar visad positiv effekt på viktiga effektmått men medför ökad risk för allvarlig hypoglykemi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förhöjt plasmaglukos är starkt förknippat med försämrad prognos i samband med akut kranskärslssjukdom. Insulinbehandling vid akut kranskärslssjukdom brukar delas upp efter vilket mål man har med behandlingen. Insulin kan ges med syfte att normalisera blodsockret och nå glykemisk kontroll. Det kan även ges tillsammans med glukos och kalium (glukos-insulin-kalium-infusion, GIK-infusion) med syfte att ge cellen näring. Man tillför då stora mängder insulin och blodglukosnivåerna är av mindre vikt. Aktuell rad avser ej behandling med GIK-infusion.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslssjukdom och förhöjt P-glukos 7–11 mmol/l har intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos

- ingen effekt på mortalitet jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut effekt på 8,5–58 procentenheter på hypoglykemi jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av intravenös insulinbehandling med infusion av insulin och glukos på reinfarkt vid akut kranskärslssjukdom och förhöjt P-glukos 7–10 mmol/l.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Insulinbehandling kan förorsaka hypoglykemi som potentiellt kan vara farligt. I studien av Finfer et al [95] analyserades risken för död vid hypoglykemi. Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) hade en hazard ratio på 1,41 (95-procentigt konfidensintervall 1,21–1,62, $p < 0,001$) och svår hypoglykemi (B-glukos $\leq 2,2$) hade en hazard ratio på 2,10 (95-procentigt konfidensintervall 1,59–2,77).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter samt en randomiserad kontrollerad studie. I den ena systematiska översikten [96] analyserades fem randomiserade kontrollerade studier som undersöker intensiv insulinterapi i samband med akut hjärtinfarkt. Därtill ingår ytterligare en systematisk översikt där man har delat upp analysen i två delar. Man analyserar dels effekten av glukos-insulin-kalium-infusion och dels effekten av infusion med insulin och glukos. I tabelleringen ingår endast data från tre randomiserade studier på effekten av infusion med insulin och glukos. Alla studier i systematiska översikten av Kansagara [96] ingår även i systematiska översikten av Zhao [97]. Därför redovisas inga data för mortalitet från översikten av Kansagara.

Den randomiserade kontrollerade studien [95] har inkluderats i granskningen för att värdera riskerna med hypoglykemier. Studien är gjord på inten-

sivvårdspatienter men riskerna med hypoglykemier torde vara någorlunda liknande oavsett diagnos.

Slutsatserna baseras på 1 639 patienter för mortalitet vid infusion av glukos och insulin, 8 217 patienter för risken för hypoglykemi och 2 113 patienter för effektmåttet reinfarkt.

I de granskade studierna har man angivit blodglukos och inte plasma-glukos. Studierna har betydande skillnader i inklusionskriterier och vilken behandling som givits. Interventionsgruppen har haft en insulininfusion under 24 timmar enbart eller med tillägg av insulin i flerdos under tre månaders uppföljningstid.

Interventionsgrupperna i studierna har haft genomsnittligt blodglukos på 4,3–9,6 mmol/l och kontrollgrupperna 4,0–11,7. Kontrollgrupperna har fått konventionell terapi vilket inte är närmare beskrivet förutom att man i en studie gav insulin vid blodglukos > 16,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Någon metaanalys för patientgruppen med hjärtinfarkt är ej utförd i den systematiska översikten av Kansagara [96]. Den systematiska översikten av Zhao saknar information om hypoglykemier och andra effektmått, exempelvis reinfarkt [97]. Kontrollgruppernas konventionella terapi är inte beskriven.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Hypoglykemi	Reinfark	Kommentar
1	Kansagara, 2011 [96]	SÖ, med 5 RCT på hjärtinfarkt och insulin-behandling	3 917 varav 2 113 behandlats med insulin-glukos infusion	I: Insulin-glukos infusion med mål för B-glukos på 4–10, 7–11 och 7–10 i de olika studierna K: I de flesta studierna ej angivet, i en studie gavs insulin vid B-glukos < 16,0		Definierat som B-glukos < 3,0–3,5 beroende på studie. K: 0 % I: 15 % K: 1,8 % I: 10,3 %. K: 1,0 % I: 12,7 % och 9,6 %	En studie visade 3,7 % absolut riskreduktion (p = 0,05). I övriga studier fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.	Ingen metaanalys gjordes på denna patientgrupp i SÖ:n. 3 av 5 studier avser behandling med glukos-insulin infusion och övriga 2 avser glukos-insulin-kalium infusion. Alla studier ingår även i SÖ:n av Zhao [97].
2	Zhao, 2010 [97]	SÖ, med 3 RCT	1 639	I: Infusion av insulin och glukos. B-glukosmål 7–10 respektive 4–10. K: Ej angivet i SÖ:n. I en av studierna gavs insulin om B-glukos>16.	K:101/734=14% I: 145/905=16% RR: 1,07 (95% KI 0,85–1,36, p=0,55).	Ej angivet	Ej angivet	Metaanalysen i SÖ:n uppdelad i två delar, dels behandling med glukos-insulin-kalium, dels behandling med insulin-glukos. Endast diabetespatienter. Ej angivet vilken tidspekt på mortalitet som avses.
3	Finfer, 2012 [95]	RCT	6 104	I: Intensiv glukoskontroll med B-glukos 4,5–6,0. K: Sedvanlig glukoskontroll med B-glukos <10,0.		Moderat hypoglykemi (B-glukos 2,3–3,9) – I: 74,2 %. K: 15,8 %. Svår hypoglykemi (B-glukos ≤2,2): I: 6,9 %. K: 0,5 %.		Post hoc analys av data från RCT. Endast risken för hypoglykemi tabelleras då studien är på intensivvårdspatienter.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet vid behandling med infusion av insulin och glukos.	1 639 (3)	Ingen skillnad mellan grupperna		Begränsat (++)	
Hypoglykemi	8 217 (4)	8,5–58 %-enheter		Begränsat (++)	Definierat som B-glukos <3,0–3,9 beroende på studie.
Reinfarkt	2 113 (3)	Uppgift saknas.	Uppgift saknas.	Otillräckligt (+)	En studie visade 3,7 % absolut riskreduktion vilket var gränssignifikant ($p=0,05$). I övriga studier fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:		Mortalitet vid behandling med infusion av insulin och glukos	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Metaanalys baserad på 3 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet i SÖ:n [97] är skattade till mellan 2 och 3 enl Jadad score. Mycket små skillnader i B-glukos mellan kontroll- och interventionsgrupper.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Endast patienter med diabetes. Behandlingen i kontrollgrupperna framgår ej. Interventionsgrupperna har B-glukosmål på 7–10 respektive 4–10.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ingen statistisk heterogenitet.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	Inte relevant	Nej.
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet: Hypoglykemi			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet i den ena SÖ:n [96] är skattade dålig till medelhög med en sammantagen evidensgrad enl GRADE som begränsat vetenskapligt underlag. RCT:n är av god kvalitet [95]. I SÖ:n av Zhao [97] anges inte förekomst av hypoglykemier.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Behandlingen i kontrollgrupperna framgår ej i SÖ:n [96]. RCT:n [95] är gjord på intensivvårdspatienter vilket bidrar till osäkerheten.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Stor variation mellan studier. Kan dock förklaras av skillnader i behandlingsregim mellan studier.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ej angivet i SÖ:n [96].
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- och/eller rappor- teringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Reinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		De inkluderade studiernas kvalitet är i SÖ:n av Kansagara [96] skattade dålig till medelhög med en sammantagen evidensgrad enl GRADE som begränsat vetenskapligt underlag.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I majoriteten av studierna hade man ett b-glukosmål på 7–10 vilket gör det svårt att överföra resultaten till en sänkning under 7–10. Behandlingen i kontrollgrupperna framgår ej.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss heterogenitet	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Ej angivet.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130207, 130222			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
74.		"Myocardial Infarction"[Mesh]	138827
75.		((Myocardia[ti] OR Infarction[ti]) AND acute[ti]) NOT medline[sb]	1395
76.		74 OR 75	140196
77.		"Insulin"[Mesh]	149673
78.		Insulin*[ti] NOT medline[sb]	6040
79.		77 OR 78	155429
80.		76 AND 79	1022
81.		80 AND Filters activated: Systematic Reviews	25

82.	80 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	103
-----	---	-----

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	537
2.		"Acute Coronary Syndrome"	1191
3.		#1 or #2	1191
4.		MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	8107
5.		insulin:ti or insulins:ti	7249
6.		#4 or #5	11244
7.		#3 and #6	8
8.		CDSR	1
9.		Central	7

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Rad: A18.01

Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning

Åtgärd: Bivalirudin i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger en lägre risk för allvarlig blödning än GPIIb/IIIa-hämmare men har ingen effekt på mortalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, det vill säga icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) och instabil angina pectoris, orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning är kranskärlet vanligen bara delvis tilltäppt. Den initiala behandlingen, för att förhindra att kranskärlet blir helt tilltäppt, är trombocythämning och antikoagulation. Under vårdtiden blir de flesta personer med akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning undersökta med kranskärlsröntgen och behandlade med PCI eller kranskärlskirurgi (CABG), beroende på vilken åtgärd som bedöms som mest lämplig med hänsyn till kranskärlsanatomi och övriga riskfaktorer. Betydelsen av samtidig behandling med ytterligare trombocythämning och antikoagulation vid PCI har diskuterats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning ger bivalirudin i samband med PCI

- ingen ytterligare effekt på mortalitet jämfört med GPIIb/IIIa-hämmare (begränsat vetenskapligt underlag)
- en absolut riskreduktion på 1,1 procentenheter på allvarlig blödning jämfört med GPIIb/IIIa-hämmare (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Blödningar är en huvudbiverkan hos båda terapierna. Dock är incidensen lägre med bivalirudin än med heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys innehållande poolade patientdata [98] från ACUITY-studien [99] och ISAR REACT 4-studien [100]. Slutsatserna baseras på 3 798 personer för mortalitet och allvarlig blödning.

Det finns två randomiserade kontrollerade studier där bivalirudin jämförts med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin vid akut kranskärlsjukdom utan ST-höjning. I ACUITY-studien randomiserades 13 819 personer med icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina till tre armar: 1) enbart bivalirudin 2) ofraktionerat heparin eller enoxaparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare 3) bivalirudin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare. En relativt stor andel, cirka 40 procent, hade inte förhöjda biokemiska markörer och endast cirka 60 procent behandlades med PCI vilket minskar den externa validiteten avseende svenska förhållanden [99].

I ISAR-REACT 4-studien randomiserades 1 721 personer med icke-ST-höjningsinfarkt till bivalirudin eller heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare [100]. En metaanalys av Ndrepepa och medarbetare baseras på poolade patientdata på individuell nivå från de två nämnda studierna. Dock har endast personer som behandlats med ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare alternativt bivalirudin och som har förhöjda infarktmarkörer och som har förbehandlats med thienopyridine inkluderats i metaanalysen. Det ökar överförbarheten av resultatet till svenska förhållanden [98].

I metaanalysen sågs ingen skillnad i det primära utfallsmåttet, en kombination av död, ny hjärtinfarkt eller brådskande revaskularisering av tidigare behandlat kärl (10,6 procent jämfört med 10,2 procent) eller i den för den här genomgången särskilt beaktade utfallsmåttet död (1,3 procent jämfört med 1,1 procent; odds ratio 1,26, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–2,25).

Däremot noterades en minskning av allvarliga blödningar (major bleeding) med bivalirudin enligt den blödningsdefinition som användes i respektive protokoll liksom enligt TIMI-definitionen (1,3 procent jämfört med 2,4 procent för gruppen som fick heparin i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare (odds ratio 0,56, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,90).

Den i Sverige dominerande behandlingsstrategin vid PCI vid icke-ST-höjningsinfarkt är dock enbart ofraktionerat heparin vilket gör betydelsen av ovanstående fynd svårbedömt. Det finns ingen stor randomiserad studie som jämför enbart ofraktionerat heparin med bivalirudin som tilläggsbehandling vid PCI hos personer med icke-ST-höjningsinfarkt.

Två randomiserade studier som jämförde bivalirudin med heparin och heparin + GPIIb/IIIa-hämmare hos patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning har publicerats. Eftersom studierna utfördes för många år sedan är såväl doser av studieläkemedel som övrig läkemedelsbehandling annorlunda än i dag och har därför inte tagits med i denna sammanställning [101, 102].

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-02-19. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Ytterligare en studie som randomiserade 7 213 patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning (40 procent) eller STEMI, till bivalirudin

eller heparin (+ eventuellt tillägg av GPIIb/IIIa-hämmare) har utförts och presenterats vid American College of Cardiology's årliga möte 2015. Resultaten är dock inte publicerade i dagsläget varför de presenterade resultaten får bedömas som preliminära, och därmed har de inte inkluderats i denna sammanställning.

Saknas någon information i studierna?

Relevant information för överförbarhet till svenska förhållanden saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med bivalirudin gav upphov till en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med heparin och GPIIb/IIIa-hämmare för patienter med akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning som genomgick en tidig invasiv behandling (god hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Allvarlig blödning (TIMI major)
1	Ndrepepa et al., 2012 [98]	Poolade patientdata från två RCT. Uppföljnings-tid 30 d	3 798 personer med NSTEMI, behandlade med PCI	K: GP IIb/IIIa-hämmare + Heparin I: Bivalirudin	1,1 % vs 1,3 % HR 1,26 95 % KI (0,70–2,25)	2,4 % vs 1,3 % HR 0,56, 95 % KI (0,35–0,90), p = 0,02

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	3 798 (1) [98]	-0,2 procentenheter	HR 1,26 95 % KI (0,70–2,25)	Begränsat (++)	Ej signifikant resultat
Allvarlig blödning (TIMI major)	3 798 (1) [98]	1,1 procentenheter	HR 0,56, 95 % KI (0,35–0,90), p=0,02	Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	x	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	x	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I studien är femoralis approach vid PCI helt dominerande medan radialisapproach är mkt vanligt i Sverige idag. Den vanligaste adjuvanta behandlingen till PCI vid NSTEMI är Heparin vilket gör överförbarheten till svenska förhållanden tveksam.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effekt-mått:	Allvarlig blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	x	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	x	
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		I studien är femoralis approach vid PCI helt dominerande medan radialisapproach är dominerande i Sverige idag. Den mest förekommande adjuvanta behandlingen till PCI vid NSTEMI är Heparin vilket gör överförbarheten till svenska förhållanden tveksam.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-14 (slutsökning 2015-02-19)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	"Angioplasty, Balloon, Coronary "[MeSH] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR Stents[MeSH] OR angioplasty[ti] OR primary angioplasty[ti] OR percutaneous coronary interventions[ti] OR PCI[ti] OR balloon[ti] OR stent[ti] OR stenting[ti]	93018
2.	MeSH, FT	"bivalirudin" [Supplementary Concept] OR Angio-max[tiab] OR bivalirudin[tiab] OR angiox[tiab] BG 8967[tw] OR BG8967[tw] OR BG-8967[tw]	1011
3.		1 AND 2	438
4.		3 Filters: systematic reviews	33 (7)
5.		3 Filters: randomized controlled trial	103 (26)
6.		3 and in process[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	(9)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-05-15 (slutsökning 2015-02-19)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees OR MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	CDSR:31 DARE:474 Central:4361 HTA:160
2.	FT	angioplasty or "primary angioplasty" or "percutaneous coronary intervention" or PCI or balloon or stent or stenting:ti	CDSR: 39 DARE: 374 Central:4867 HTA:169
3.		1 OR 2	CDSR: 52 DARE:562 Central:6347 HTA:249
4.	FT	Angiomax or bivalirudin or angiox or "BG 8967" or BG8967 or "BG-8967":ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:3 Central:131 HTA:6
5.		3 AND 4	CDSR:0 (0) DARE:2 (5) Central:98 (33) HTA:3 (1)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A18.02

Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning

Åtgärd: Fondaparinux under vårdtiden

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Fondaparinux har samma effekt som lågmolekylärt heparin men ger färre blödningskomplikationer vid tillståndet. Fondaparinux är kostnadseffektiv jämfört med enoxaparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Behandling med fondaparinux vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning är lika effektiv som lågmolekylärt heparin för att förebygga ischemiska händelser, men associerat med signifikant färre blödningskomplikationer (gott vetenskapligt underlag).

I OASIS-5-studien [103] randomiserades 20 078 patienter med akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning till sex dagars behandling med fondaparinux (2,5 mg subkutant x 1) eller enoxaparin (1 mg/kg kroppsvikt subkutant x 2). Studien visade ingen skillnad i primära händelser (död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi) efter nio dagar, 5,8 procent för fondaparinux och 5,8 procent för enoxaparin (odds ratio 1,01, 95-procentigt konfidensintervall 0,90–1,13). Det uppfyllde också det förutbestämda kriteriet för ”non inferiority”. Det förelåg inte heller några skillnader mellan grupperna avseende död, hjärtinfarkt och refraktär ischemi var för sig. Däremot ses en klart lägre förekomst av blödningar i fondaparinuxgruppen, för större (major) blödningar 2,2 mot 4,1 procent (odds ratio 0,52, 95-procentigt konfidensintervall 0,44–0,61).

Vid sex månader föregår en gränssignifikant minskning av mortaliteten i fondaparinux-gruppen, 5,8 mot 6,5 procent (odds ratio 0,89, 95-procentigt konfidensintervall 0,80–1,00).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Fondaparinux var dominant (genererade lägre kostnader och högre effekt) i jämförelse med enoxaparin för patienter med icke-ST-höjningsinfarkt. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är därför låg (viss hälsoekonomisk evidens).

Rad: A18.03

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning

Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i samband med PCI

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger en ökad risk för allvarlig blödning jämfört med bivalirudin och heparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Behandling med GPIIb/IIIa-hämmare jämfört med kontroll var associerat med

- en minskning av död/hjärtinfarkt efter 30 dagar, från 8,7 till 5,6 procent (odds ratio 0,62, 95-procentigt konfidensintervall 0,55–0,70), och efter sex månader, från 11,3 till 7,5 procent (odds ratio 0,65, 95-procentigt konfidensintervall 0,55–0,70)
- en minskning av den kombinerade endpointen död/hjärtinfarkt/brådskande revaskularisering efter sex månader, från 23,4 till 17,7 procent (odds ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,87)
- ingen minskning i mortalitet efter sex månader, förutom när patienterna fick stent i samband med PCI-ingreppet då mortalitet minskade från 2,3 till 1,2 procent (odds ratio 0,55, 95-procentigt konfidensintervall 0,35–0,86)
- en ökning av större blödningar, från 3,2 till 4,2 procent (odds ratio 1,38, 95-procentigt konfidensintervall 1,04–1,85).

Behandling med GPIIb/IIIa-hämmare i samband med PCI (med och utan stent) utvärderades i 18 studier med totalt 17 788 patienter, i huvudsak patienter med akut kranskärslsjukdom eller komplicerade koronarlesioner (medel-högriskpopulation) [104].

Generellt såg man större effekter av GPIIb/IIIa-hämmarna i de studier (fyra studier med sex månaders uppföljning) där patienterna fick stent i samband med PCI-ingreppet.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Rad: A18.05

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning

Åtgärd: Lågmolekylärt heparin i cirka en vecka eller fram till revaskularisering

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Lågmolekylärt heparin har samma effekt som fondaparinux men ger fler blödningskomplikationer vid tillståndet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Korttidsbehandling med heparin (lågmolekylärt eller ofraktionerat) som tillägg till acetylsalicylsyra minskar förekomsten av död/hjärtinfarkt under första veckan utan signifikant ökning av större blödningar (evidensstyrka 3).
- Lågmolekylärt heparin har signifikant bättre effekt jämfört med ofraktionerat heparin avseende hjärtinfarkt och revaskularisering, men ingen skillnad avseende död och större blödningar (evidensstyrka 1).

Lågmolekylärt heparin absorberas så gott som fullständigt efter subkutan tillförsel och kan därför ges som subkutana injektioner i stället för som intravenös infusion, vid akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning två gånger per dag. Laboratoriekontroll av behandlingseffekten är inte nödvändig.

I en systematisk översikt [105] inkluderande två studier av lågmolekylärt heparin givet under fem till sju dagar vid akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning visade den poolade analysen en 66-procentig minskning av den kombinerade endpointen (död/hjärtinfarkt under första veckan) i gruppen som fått lågmolekylärt heparin jämfört med gruppen som fått placebo (odds ratio 0,34, 95-procentigt konfidensintervall 0,20–0,58). Man fann en signifikant redukt-

ion av behovet av revaskularisering (odds ratio 0,28, 95-procentigt konfidensintervall 0,12–0,66). Större blödningar visade en ökning som inte var statistiskt signifikant (odds ratio 1,41, 95-procentigt konfidensintervall 0,62–3,23).

För utvärdering av långtidsbehandling med lågmolekylärt heparin (7 till 90 dagar) inkluderades fem studier i den systematiska översikten. Ingen enskild studie visade någon signifikant effekt avseende död/hjärtinfarkt och den poolade analysen visade inte heller någon positiv effekt (odds ratio 0,98, 95-procentigt konfidensintervall 0,81–1,17). Däremot förelåg en signifikant ökad förekomst av större blödningar (odds ratio 2,26, 95-procentigt konfidensintervall 1,63–3,14).

Behandling med lågmolekylärt heparin förefaller ha störst effekt hos patienter med förhöjt troponin [106, 107].

En systematisk översikt [108] inkluderade sju studier som jämförde lågmolekylärt heparin med ofraktionerat heparin. Studien fann ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna (risk ratio 1,0, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–1,44). Däremot reducerade lågmolekylärt heparin förekomsten av hjärtinfarkt (risk ratio 0,83, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–0,99) och behovet av revaskularisering (risk ratio 0,88, 95-procentigt konfidensintervall 0,82–0,95). Vad gäller återkommande angina och större blödningar förelåg inga signifikanta skillnader.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Rad: A19.01

Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning med eller utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Klopido­grel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt och är mer kostnadseffektiva jämfört med klopido­grel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Klopido­grel har en likvärdig effekt som acetylsalicylsyra (ASA) för patienter som har en etablerad aterosklerotisk sjukdom och som inte tolererar ASA (gott vetenskapligt underlag).
- Tillägg av klopido­grel till ASA under de första tre till tolv månaderna minskar risken för hjärtinfarkt, död eller stroke efter en episod av akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, men risken för blödningskomplikationer vid långtidsbehandling ökar (gott vetenskapligt underlag).
- Långtidsbehandling med klopido­grel som tillägg till ASA till stabila patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller multipla riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom minskar inte risken för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död (gott vetenskapligt underlag).

Klopido­grel verkar genom att hämma trombocyternas ADP-receptorer. En stor studie (n = 12 562) har undersökt värdet av klopido­grel som komplement till ASA under tre till tolv månader (medeluppföljning nio månader), för patienter med akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning [109]. Tillägg av klopido­grel till ASA, jämfört med enbart ASA, ledde till en 20-procentig minskning (risk ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,72–0,90) av den primära kombinerade endpointen (icke-fatal hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död), från 11,4 till 9,3 procent. Det fanns ingen signifikant skillnad avseende kardiovaskulär död separat. Tillägg av klopido­grel ledde till en 38-procentig ökning (risk ratio 1,38, 95-procentigt konfidensintervall 1,13–1,67) av större blödningar, från 2,7 till 3,7 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-07-03 och 2013-06-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Klopido­grel som tillägg till ASA jämfört med placebo vid behandling av akut kranskärslssjukdom har visat sig generera en låg kostnad per vunnet levnadsår eller kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	Ticagrelor [Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel [Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti]	6170

8.	MeSH, FT	"Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]	1427667
9.		("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR coronary disease[ti] OR acute coronary[ti] OR unstable angina[ti] OR non-ST[ti] OR NSTEMI[ti]) AND 7 AND 8	758
10.		9 Filters: Meta analysis, English	18
11.		9 Filters: Randomized controlled trial, English	132

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A20.01

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden är kostnadseffektiv jämfört med klopido-rel. Jämfört med ticagrelor har prasugrel något sämre effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärsl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlet så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopido­grel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akut kranskär­lssjukdom utan ST-höjning som be­handlas med ballongvidgning och stent minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, prasugrel, har jämförts med klopido­grel som tillägg till ASA vid akut kranskär­lssjukdom utan ST-höjning och planerad invasiv åtgärd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskär­lssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd ger behandling med prasugrel som tillägg till ASA

- ingen skillnad i risk för död under uppföljningstiden jämfört med be­handling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 2,2 procentenheter för hjärtinfarkt un­der uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,76, 95-procentigt konfidensintervall 0,67–0,85) (mått­lig evidensstyrka)
- ingen skillnad i risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,3 procentenheter för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,48, 95-procentigt konfidensintervall 0,36–0,64) (mått­lig evidensstyrka)
- en absolut riskökning med 0,6 procentenheter för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 1,32, 95-procentigt konfidensintervall 1,03–1,68) (mått­lig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I gruppen som behandlades med prasugrel drabbades 35 personer (0,6 procent) fler av allvarlig blödning och 1,1 procent fler avbröt behandlingen på grund av blödning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie [110] med en uppföljningstid på upp till 15 månader. Studien omfattar totalt 13 608 pa­tienter med akut koronart syndrom och planerad invasiv åtgärd, varav 74 procent hade akut kranskär­lssjukdom utan ST-höjning med måttlig till hög risk (TIMI riskscore 3 eller mer). Studien jämför behandling med prasugrel som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopido­grel och ASA. I stu­dien redovisas bland annat resultat för död, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Soci­alstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Information saknas om effekt på icke-procedurelateralad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Prasugrel jämfört med klopidogetrel vid behandling av instabil kranskärlsjukdom med planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	Ticagrelor [Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel [Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti]	6170
8.	MeSH, FT	"Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]	1427667
9.		("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR coronary disease[ti] OR acute coronary[ti] OR unstable angina[ti] OR non-ST[ti] OR NSTEMI[ti]) AND 7 AND 8	758
10.		9 Filters: Meta analysis, English	18
11.		9 Filters: Randomized controlled trial, English	132

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32
6.		MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.		(MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees OR "coronary disease" or "acute coronary" or "unstable angina" or "non-ST" or NSTEMI:ti) AND 5 AND 6	CDSR:0 DARE:6 Central:98 HTA:5

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A20.02

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlat så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopido­grel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskas risken för iskemiska händelser medan risken ökar något för blödningar. Ett nytt trombocyt­hämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopido­grel som tillägg till ASA vid akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning och planerad invasiv åtgärd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv åtgärd, ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- en absolut riskminskning med 1,1 procentenheter för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,81, 95-procentigt konfidensintervall 0,68–0,95) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 0,9 procentenheter för död i hjärt­kärlsjukdom under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,82, 95-procentigt konfidensintervall 0,68–0,98) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,3 procentenheter för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel

(hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–0,92) (måttlig evidensstyrka)

- ingen ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (begränsad evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 0,7 procentenheter för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,64, 95-procentigt konfidensintervall 0,46–0,88) (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskökning med 1 procentenhet för avbrott av behandlingen på grund av biverkningar under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 1,08, 95-procentigt konfidensintervall 1,00–1,18) (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Jämfört med klopido­grel innebär behandling med ticagrelor högre risk för avbrott av behandlingen på grund av biverkan, 23,1 procent jämfört med 21,8 procent. Dyspne (andfåddhet) förekommer oftare vid behandling med ticagrelor än med klopido­grel, 13,9 procent jämfört med 8,0 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till tolv månader [111]. Studien är en substudie av PLATO-studien [112] och omfattar totalt 13 408 patienter med akut koronart syndrom, med eller utan ST-höjning, som planerades genomgå invasiv behandling. Omkring 50 procent hade akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning. Patienterna med akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning skulle uppfylla ytterligare kriterier vilka är kopplade till ökad risk för hjärt-kärlhändelser, till exempel förhöjda biokemiska markörer och EKG-förändringar. Studien jämför behandling med ticagrelor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopido­grel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos, allvarliga blödningskomplikationer och avbrott av behandlingen på grund av biverkningar. Effektstorleken för studiens primära effektmått (död i kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller stroke) var jämförbara hos grupperna med respektive utan akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning. Resultat för övriga effektmått redovisas inte för gruppen med akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Soci­alstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Resultat redovisas för hela gruppen med akut koronart syndrom med eller utan ST-höjning. Information saknas om icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopido­gel vid behandling av akut kranskärlssjukdom utan ST-höjning med planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	Ticagrelor [Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel [Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti]	6170
8.	MeSH, FT	"Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]	1427667
9.		("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR coronary disease[ti] OR acute coronary[ti] OR unstable angina[ti] OR non-ST[ti] OR NSTEMI[ti]) AND 7 AND 8	758
10.		9 Filters: Meta analysis, English	18
11.		9 Filters: Randomized controlled trial, English	132

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32

6.	MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.	(MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees OR "coronary disease" or "acute coronary" or "unstable angina" or "non-ST" or NSTEMI:ti) AND 5 AND 6	CDSR:0 DARE:6 Central:98 HTA:5

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A21.01

Tillstånd: Akut kranskärslsjukdom utan ST-höjning,
utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med
acetylsalicylsyra

Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det finns andra åtgärder som har bättre effekt och färre biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning är ett allvarligt tillstånd vanligen orsakat av en akut förträngning i hjärtats kranskärl. Det trånga partiet i blodkärlet medför syrebrist till hjärtmuskulaturen. Vanligen behandlas detta tillstånd med kranskärlsintervention såsom ballongvidgning med stentinplantation i det förträngda området. Hos vissa patienter kan denna typ av behandling inte erbjudas. Orsakerna är många och kan till exempel vara att kranskärlsförändring inte kan påvisas eller endast ger upphov till måttlig förträngning. I andra fall kan kranskärlsförträngningen vara så uttalad att ballongvidgning eller stentimplantation inte tekniskt kan genomföras. Dessa grupper av patienter behandlas därför enbart med medicinsk behandling för att minska risken för återinsjuknande i allvarliga hjärt-kärlhändelser.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd, ger prasugrel som tillägg till acetylsalicylsyra (ASA)

- ingen effekt på dödlighet jämfört med behandling med klopido­grel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på hjärtinfarkt jämfört med behandling med klopido­grel (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

För individer under 75 års ålder behandlade med prasugrel var inte större (major) blödningar vanligare jämfört med individer behandlade med klopido­grel: prasugrel 39 stycken (1,1 procent) jämfört med klopido­grel 30 stycken (0,8 procent; hazard ratio 1,31, 95-procentigt konfidensintervall 0,81–2,11, $p = 0,27$). Däremot var större och mindre (minor) blödningar sammantaget vanligare hos patienter behandlade med prasugrel än med klopido­grel: prasugrel 70 stycken (1,9 procent) jämfört med klopido­grel 46 stycken (1,3 procent; hazard ratio 1,64, 95-procentigt konfidensintervall 1,06–2,23 $p = 0,02$).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en studie som är randomiserad och kontrollerad. Slutsatserna baseras på 7 243 personer under 75 år för dödlighet och hjärtinfarkt [113].

Saknas någon information i studierna?

Information om bakomliggande orsak till det akuta koronara syndromet saknas för majoriteten av patienterna. Information om patienter över 75 års ålder är bristfällig.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Kommentar
1	Roe et al. 2012 [113]	RCT	Totalt 9 326. Primär analys: 7 243 <75 år Sekundär analys 2 083 ≥75 år	Primär analysgrupp: K (3 623): Klopido- grel. I (3 620): Prasugrel Hela populationen: K (4 663): Klopido- grel. I (4 663): Prasugrel	Primär ana- lysgrupp: I: 167 (4,6 %) K: 179 (4,9 %) HR 0,93 (95 % KI 0,75–1,15) Hela populat- ionen: I: 308 (6,6 %) K: 330 (7,1 %) HR 0,93 (95 % KI 0,80–1,09)	Primär ana- lysgrupp: I: 217 (6,0 %) K: 244 (6,7 %) HR 0,89 (95 % KI 0,74–1,07) Hela populat- ionen: I: 361 (7,7 %) K: 376 (8,1 %) HR 0,96 (95 % KI 0,83–1,11)	Stor multicenter RCT som studerar effekt av klopido- grel eller prasugrel som tillägg till ASA till konserva- tivet handlagda patienter med akut koronart syndrom utan ST-höjning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammansättning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	Totalt 9 326, uppdelade i två åldersstrata: Primär analysgrupp, <75år: 7 243 Sekundär analysgrupp, >75 år: 2 083 Ref 1	Hela populationen: (7,1–6,6 %)=0,5 % Primära analysgruppen: (4,9–4,6 %)= 0,3 %	Hela populationen: (7,1–6,6/7,1)=7,0 % Primära analysgruppen: (4,9–4,6 %)= 6,1 %	Måttligt starkt (+++)	Huvudstudien är designad att studera individer under 75 års ålder. Det primära effektmåttet var en kombination av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke i patienter 75 år eller yngre. Individer över 75 år erhöll halverad prasugreldos och tabelleras inte.
Hjärtinfarkt	Se ovan	Hela populationen: (8,1–7,7 %)=0,4 % Primära analysgruppen: (6,7–6,0 %)= 0,7 %	Hela populationen: (8,1–7,7/8,1)= 4,9 % Primära analysgruppen: (6,7–6,0/6,7)=10,0%	Måttligt starkt (+++)	Se ovan.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet: Dödlighet			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Heterogen population där endast drygt 40 % genomgick angiografi. Den undersökta populationen kan därmed bestå vikt skilda patienter såsom: 1, gravt källsjuka utan möjlighet till behandling, 2, icke-signifikanta stenoser, 3, ingen ateroskleros/ateromatos och 4, typ 2-hjärtinfarkter.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		För individer över 75 år saknas utförliga data.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Viss osäkerhet	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Effekt mått:	Hjärtinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Heterogen population där endast drygt 40 % genomgick angiografi. Den undersökta populationen kan därmed bestå vitt skilda patienter såsom: 1, gravt kärlsjuka utan möjlighet till behandling, 2, ickesignifika stenoser, 3, ingen ateroskleros/ateromatos och 4, typ 2-hjärtinfarkter.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		För individer över 75 år saknas utförliga data.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Viss osäkerhet	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations-	Inga problem (inget avdrag)	Inget avdrag	

och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	"Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR coronary disease[ti] OR acute coronary[ti] OR unstable angina[ti] OR non-ST[ti] OR NSTEMI[ti]	24942
7.	MeSH, FT	Ticagrelor [Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel [Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti]	6170
8.	MeSH, FT	"Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]	1427667
9.		1 AND 7 AND 8	758
10.		9 Filters: Meta analysis, English	18
11.		9 Filters: Randomized controlled trial, English	132

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees OR "coronary disease" or "acute coronary" or "unstable angina" or "non-ST" or NSTEMI:ti	CDSR:15 DARE:120 Central:2255 HTA:54
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32
6.		MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.		1 AND 5 AND 6	CDSR:0 DARE:6 Central:98 HTA:5

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A21.02

Tillstånd: Akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd och behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	----------	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har god effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlat så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopido­grel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskar risken för ischemiska händelser medan risken ökar något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopido­grel som tillägg till ASA vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akut kranskärslssjukdom utan ST-höjning, utan planerad invasiv åtgärd, ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- en absolut riskminskning med 2,1 procentenheter för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,61–0,93) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskminskning med 1,7 procentenheter för död i hjärt­kärlsjukdom under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,76, 95-procentigt konfidensintervall 0,61–0,96) (måttlig evidensstyrka)

- ingen ökad risk för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med be­handling med klopido­grel (begränsad evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Jämfört med klopido­grel innebär behandling med ticagrelor högre risk för totala antalet blödningar (summan av allvarliga och mindre blödningar), 16,4 procent jämfört med 14,4 procent för klopido­grel. Dyspne (andfåddhet) före­kommer oftare vid behandling med ticagrelor än klopido­grel, 13,8 procent jämfört med 7,8 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [114] som utgör en subanalys av en tidigare ran­domiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid upp till 12 månader [112]. Studien omfattar totalt 5 216 patienter med akut koronart syndrom utan planerad invasiv behandling, men där 40 procent hade genom­gått invasiv behandling vid uppföljningstidens slut. Patienterna med akut kranskär­lssjukdom utan ST-höjning skulle uppfylla ytterligare kriterier som är kopplade till ökad risk för hjärt-kär­lhändelser, till exempel förhöjda bio­kemiska markörer och EKG-förändringar. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med ticagre­lor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopido­grel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Soci­alstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Resultat saknas för andelen som avbrutit behandlingen på grund av biverk­ningar. Det är oklart om subanalysen var planerad i förväg. Information sak­nas om icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopido­grel vid behandling av akut kranskär­lssjuk­dom utan ST-höjning utan planerad invasiv behandling är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evi­dens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	Ticagrelor [Supplementary Concept] OR ticagre­lor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel [Supplementary	6170

		Concept] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti]	
8.	MeSH, FT	"Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]	1427667
9.		("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR coronary disease[ti] OR acute coronary[ti] OR unstable angina[ti] OR non-ST[ti] OR NSTEMI[ti]) AND 7 AND 8	758
10.		9 Filters: Meta analysis, English	18
11.		9 Filters: Randomized controlled trial, English	132

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32
6.		MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.		(MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees OR "coronary disease" or "acute coronary" or "unstable angina" or "non-ST" or NSTEMI:ti) AND 5 AND 6	CDSR:0 DARE:6 Central:98 HTA:5

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 Qualifier = aspekt av ämnet
 FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
 **)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
 DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
 HTA = Health Technology Assessment Database
 Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
 De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A22.01

Tillstånd: Refraktär angina pectoris

Åtgärd: Perifer kompressionsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på antal angina attacker och funktionsklass (CSS), dock med begränsad evidens. Vetenskapligt underlag saknas för mortalitet. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är måttlig jämfört med ingen behandling. Möjligheterna till behandling i form av ytterligare revaskularisering är uttömda.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns en patientgrupp som lider av svår invalidiserande angina pectoris (refraktär angina pectoris), trots optimal läkemedelsbehandling, och som inte är lämplig för kranskärlskirurgi (CABG) eller PCI. Cirka 2 procent av de patienter som genomgått kranskärlsröntgen uppfyller kriterierna för refraktär angina pectoris. Dessa patienter har generellt en låg livskvalitet.

Behandling med perifer kompressionsbehandling (EECP, Enhanced External CounterPulsation) är en icke-kirurgisk, mekanisk metod som kan minska symtomgraden av angina pectoris. Tryckmanschetter runt patientens vader, lår och stuss pumpas upp och töms i takt med hjärtats cykel. Under hjärtats diastole-fas är trycket ökat i manschetterna och medför en ökad koronar- och myokardperfusion genom ökat preload.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina ger EECP

- en minskning med 0,22 tabletter nitroglycerin per dag (NS) respektive 13 procent fler som minskar nitroglycerinkonsumtionen mer än 50 procent ($p < 0,05$) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- 0,24 färre episoder av angina per dag (NS) respektive 13 procent fler som minskar antalet episoder per dag > 50 procent ($p < 0,05$) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- 24 procent färre som brukar nitroglycerin ett år efter jämfört med före behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant lägre (bättre) CCS-klass efter jämfört med före behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på arbetsduration vid stresstest jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på nitroglycerinförbrukning jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EECP på livskvalitet vid refraktär angina.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av EECP på mortalitet vid refraktär angina.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar vid EECP omfattar framför allt hudpåverkan, ben och höftsmärtor. I den randomiserade prövningen rapporterade fler patienter med aktiv behandling biverkningar, 55 procent respektive 26 procent ($p < 0,001$). Dock ledde de endast i ett fåtal fall till avbrytande av behandlingen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem studier [115-119], varav två är från en och samma randomiserade kontrollerade studie, där kontrollgruppen fick ”icke-verksam” (sham) EECP-behandling. De tre övriga är observationsstudier, en med en obehandlad kontrollgrupp, respektive en grupp behandlad med ryggmärgsstimulering; de två övriga är gjorda med ”före-efter” design. En systematisk översikt [120] finns vilken dock baseras helt på den enda randomiserade kontrollerade studien [115, 116].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om huruvida EECP påverkar mortalitet och ny- eller återinsjuknande i hjärtinfarkt vid refraktär angina.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för EECP jämfört med ingen behandling är måttlig (viss hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Livskvalitet	Arbetsduration vid stresstest	Angina episoder	Nitroglycerin konsumtion	Funktionsförmåga CCS klass	Kommentar
1	Arora et al, 1999 [116]	RCT	137 randomiserade (66+71)	K: inaktiv (sham) EECF I: aktiv EECF	-	-	N= 58+57 Ökning av medelduration mellan baslinje och uppföljningsmätning: K: 26 +- 12 s I: 42 +- 11 s p> 0,3	Förändring i medelantalet angina episoder/dag mellan baslinje och uppföljningsmätning: K: 0,13 +-0,22 I: -0,11 +-0,21 p=0,09 >50 % minskning av angina episoder K: 32 % I: 45 % P<0,05	Förändring i medelförbrukning av nitroglycerin mellan baslinje och uppföljningsmätning: K: -0,1 +-0,12 I: -0,32 +-0,12 p <0.1 (NS)	-	Patienter med varierande grad av angina, inte specifikt refraktär angina arbetsduration var primär endpoint

2	Arora et al, 2002 [115]	RCT	71 pat utvärderingsbara för QoL av 137 randomiserade	K: inaktiv (sham) EECP I: aktiv EECP		Förändring i SD-enheter mellan baslinje och F-U 12m Physical Functioning K:0,3 I:0,6 p= NS Bodily Pain K: 0,15 I: 0,5 p<0,01 Social Functioning K: -0,1 I: 0,35 p<0,05 Cardiac specific Health and Functioning K:0,2 I:0,6 p<0,01					Rapport av livskvalitet data från samma RCT som 1
3	Bondesson et al, 2008 [117]	Observationsstudie	153 pat (44 SCS, 79 EECP och 30 kontroller)	K: ingen behandling I1: EECP I2: SCS	- (2 patienter avled i I1)	-			Förändring mellan baslinje och 1 år. K: NS I1: minskning (p<0,001) I2: minskning (p<0,001)	ökning i CCS klass =>1 I1: 66% I2: 45% p=0.036 mellan I1 och I2 (K: ingen signifikant förbättring i CCS klass)	12 månaders uppföljning CCS klass (primär endpoint)

4	Michaels et al, 2004 [118]	Observationsstudie	1 097 patienter	Jämförelse före och 2 år efter EECP, ingen kontrollgrupp		Hälsan skattades som god-excellent Före: 36 % Efter: 55 % P<0,05				75 % hade lägre CCS klass efter 2 år jämfört med före (p<0,001)	USA
5	Pettersson et al, 2006 [119]	Observationsstudie	55 patienter	Jämförelse före och 1 år efter EECP, ingen kontrollgrupp					Veckovis nitroglycerin användning Före: 87% Efter 63 % p < 0.01	medel CCS-klass Före: 3,0 ±0,1 Efter: 2,2 ±0.1 p < 0.001	Sverige

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	-	-	-		Saknas data
Livskvalitet	71 i RCT [115] + 1 097 [118]			Otillräckligt (+)	
Arbetsduration vid stresstest	105 i RCT [116]	16 s (NS)		Begränsat (++)	
Angina episoder	137 (1) [116]	0,24/dag färre (NS); 13 % fler med >50% minskning (p<0,05)		Begränsat (++)	
Nitroglycerin konsumtion	345 (3) [116, 117, 119]	0,21/dag färre (NS)		Begränsat (++)	
Funktionsförmåga CCS klass	1 305 (3) [117-119]	"signifikant" lägre CCS klass		Begränsat (++)	Mätt på olika vis i studierna

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Livskvalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		105 utvärderade avseende QoL av 137 i RCT studien Oklart hur QoL skattades i den observationella studien
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	-2	
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		RCT inte specifikt inriktad på refraktär angina
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Bara en RCT, få patienter i RCT
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Effektmåttet:	Arbetsduration vid stresstest		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		105 utvärderade avseende QoL av 137 i RCT studien
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		RCT inte specifikt inriktad på refraktär angina
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Bara en RCT, få patienter i RCT
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet: Angina episoder			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Bara en RCT
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		RCT inte specifikt inriktad på refraktär angina
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Få patienter
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++)	Begränsat (++)	
	Måttligt starkt (+++)		
	Begränsat (++)		
	Otillräckligt (+)		

Effektmåttet: Nitroglycerin konsumtion			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Bara en RCT
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		RCT inte specifikt inriktad på refraktär angina
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Ingen signifikant skillnad i RCT. Signifikant skillnad i jämförande resp föreför observationella studier
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Få patienter i såväl RCT som den observationella studien
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Funktionsklass (CCS)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Tre observationsstudier, en med kontrollgrupp, två före-efter design och relativt lång uppföljning
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-22 (slutsökning 2015-06-08)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
54.		refractory angina pectoris[tiab]	238
55.		(refractory angina pectoris[tiab]) AND Filters activated: Systematic Reviews	12 (2)
56.		(refractory angina pectoris[tiab]) AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	22 (1)
57.		Enhanced external counterpulsation[tiab]	218
58.		54 AND 57	25 (7)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-06 (slutsökning 2015-06-08)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		"refractory angina pectoris"	37
2.		"Enhanced external counterpulsation" or eecp	33
3.		1 and 2	
4.		CDSR	1 (0)
5.		HTA	1 (0)
6.		Central	2 (0)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A22.02

Tillstånd: Refraktär angina pectoris

Åtgärd: Ryggmärgsstimulering

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är låg jämfört med konventionell läkemedelsbehandling. Åtgärden har effekt på antal anginaattacker och funktionsklass (CSS), dock med begränsad evidens. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för mortalitet. Möjligheterna till behandling i form av ytterligare revaskularisering är uttömda.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns en patientgrupp som lider av svår invalidiserande angina pectoris (refraktär angina pectoris), trots optimal läkemedelsbehandling, och som inte är lämplig för kranskärlskirurgi (CABG) eller PCI. Cirka 2 procent av de patienter som genomgått kranskärlsröntgen uppfyller kriterierna för refraktär angina pectoris. Dessa patienter har generellt en låg livskvalitet.

Ryggmärgsstimulering bygger på ”gate control-teorin”. Elektriska signaler sänds från en inopererad impulsgenerator via en elektrod som implanterats i epiduralrummet till ryggmärgens baksträngar. Elektroden läggs in på en nivå så att patienten vid den elektriska stimuleringen får parestesier motsvarande det område där patienten känner av sin angina. Impulsprogrammeras individuellt och patienten kan därefter själv styra sin behandling med hjälp av en fjärrkontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina ger ryggmärgstimulering jämfört med enbart medicinsk behandling

- signifikant bättre livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant bättre funktionsklass (CCS) (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant högre arbetskapacitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant högre funktionsförmåga (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant färre anginaepisoder (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant lägre nitroglycerinkonsumtion (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekterna avseende dessa mått bedöms vara kliniskt relevanta.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ryggmärgstimulering på mortalitet vid refraktär angina.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det finns signifikanta skillnader i effekt på funktionsklass och nitroglycerinkonsumtion av ryggmärgstimulering jämfört med perifer kompressionsbehandling (EECP) vid refraktär angina [117].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste komplikationerna vid SCS är infektioner och problem med elektroden. I den systematiska översikten [121] angavs infektion hos en av 104 redovisade patienter och lossad eller skadad elektrod i 10 av 128 patienter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier [117, 121, 122], varav en systematisk översikt med sju ingående randomiserade kontrollerade studier, en ytterligare randomiserad kontrollerad studie samt en observationsstudie. Slutsatserna baseras på 144 personer för mortalitet, 66 personer för livskvalitet, 90 personer för arbetskapacitet, 88 personer för nitroglycerinkonsumtion, 18 personer för anginaepisoder och 42 personer för funktionsklass.

Slutsatsen avseende jämförelsen med EECP på nitrokonsumtion och funktionsklass baseras på en observationsstudie med sammanlagt 123 patienter i jämförelsen.

Slutsatserna ifrån de tabellerade studierna avseende positiva effekter avseende anginaepisoder, nitroglycerinkonsumtion, funktionsklass, arbetskapacitet och livskvalitet stöds också i en översikt av 16 observationella studier med "före-efter" design [123].

Saknas någon information i studierna?

Studier av långtidseffekter på symtom, livskvalitet och funktionsmått av ryggmärgstimulering jämfört med enbart medicinsk behandling saknas, likaså saknas studier av tillräcklig storlek på effekter på mortalitet och hjärtinfarkt.

Hälsoekonomisk bedömning

Ryggmärgstimulering genererade en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med konventionell läkemedelsbehandling vid behandling av refraktär angina pectoris (viss hälsoekonomisk evidens).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Mortalitet	Livskvalitet	Arbetskapacitet	Nitroglycerin konsumtion	Angina episoder	Funktionsförmåga CCS klass	Kommentar
1	Taylor et al, [121]	SÖ av 7 RCT	Totalt 270 patienter	K1: CABG/PMR= laser revasc (2 RCT) K2: No SCS (1 RCT)/ "SCS off "(4 RCT) I: SCS	SCS 5/53 CABG 10/53, P = 0.16 SCS 4/34 PMR 2/34, P = 0.73	I vs. K1; NS I vs. K2; SMD: 0.83, 95% CI: 0.32-1.34, p = 0.001	I vs. K1; NS I vs. K2; SMD: 0.76, CI: 0.07-1.46, p = 0.03	I vs. K1; NS I vs. K2; SMD: -0.74, CI -1.74 -0.27, p = 0.15		Icke signifikant lägre CCS i I vs K1 vid 12 månader, p=0,09 (1 studie) Signifikant lägre i medel CCS-klass i I vs. K2; 1.6 vs.3.1 (p = 0.002) (1 studie)	Kort uppföljningstid, 2 månader, i flertalet av ingående studierna. Två studier hade uppföljningstid på 1 år.
2	Bondeson et al, [117]	Observationsstudie	153 pat (44 SCS, 79 EECp, och 30 kontroller)	K: ingen behandling I1: EECp I2: SCS	- (2 patienter avled i I1)			Förändring mellan baslinje och 1 år. K: NS I1: minskning (p<0,001) I2: minskning (p<0,001)		Ökning i CCS klass =>1 I1: 66% I2: 45% p=0.036 mellan I1 och I2 (K: ingen signifikant förbättring i CCS klass)	12 månaders uppföljning CCS klass (primär endpoint)

3	Lanza et al, [122]	RCT	25	K: "SCS off" (n=8) I1: standard SCS (n=10) (I2: lågintensitet SCS (n=7))		EQ-5D VAS K:39,4 vid baslinjen, 45 vid 1 månad i median I1: 37,5 vid baslinjen, 67 vid 1 månad i median P-värde ej angivet	-	K:8,5 vid baslinjen, 7 vid 1 månad i median I1: 12,5 vid baslinjen, 0 vid 1 månad i median P=0.015 för skillnad i ändring mellan baslinje och i månad mellan grupperna	K:10 vid baslinjen, 20 vid 1 månad i median I1: 26 vid baslinjen, 2 vid 1 månad i median P=0.003 för skillnad i ändring mellan baslinje och i månad mellan grupperna	K:3,25 vid baslinjen, 3,25 vid 1 månad i medel I1: 3,3 vid baslinjen, 2,1 vid 1 månad i medel P=0.014 för skillnad i ändring mellan baslinje och i månad mellan grupperna	1 månads uppföljning Inga signifikanta skillnader mellan I2 och K
---	--------------------	-----	----	--	--	---	---	--	--	---	--

SMD= standardised mean difference

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	144 patienter i två RCT som jmf SCS med CABG/PVR [121]	Ej relevant att ange	Ej relevant att ange	Otillräckligt (+)	Alldeles för få patienter för att ange siffror
Livskvalitet	66 pat i 3 RCT i SÖ [121] som jmf SCS med no SCS/SCS off		SCS ger ökning i QoL: SMD: 0.83, 95% KI: 0.32-1.34, p = 0.001	Begränsat (++)	De 3 RCT har använt olika livskvalitetsinstrument
Arbetskapacitet	90 pat i 4 RCT som jmf SCS med no SCS/SCS off [121]	-	SCS ger ökning i arbetskapacitet: SMD: 0.76, KI: 0.07-1.46, p = 0.03	Begränsat (++)	

Nitroglyceriin konsumtion	69 pat i 3 RCT i SÖ [121] som jmf SCS med no SCS/SCS off 18 pat i RCT [122] som jmf SCS med "SCS off" 153 pat i observationsstudie [117]		SCS ger en minskning i nitro-konsumtion: SMD: -0.74, KI -1.74 -0.27, p = 0.15 Visar signifikant minskning i nitrokonsumtion Signifikant minskning i nitrokonsumtion efter, jämfört med före, SCS implantation.	Begränsat (++)	Går ej att ange mått på relativ riskreduktion
Angina episoder	18 pat i RCT [122] som jmf SCS med "SCS off"	Signifikant större minskning av antal anginaepisoder i SCS gruppen, p=0,003		Begränsat (++)	
Funktionsförmåga	24 pat i en RCT i SÖ [121] som jmf SCS med no SCS/SCS off 18 pat i RCT [122] som jmf SCS med "SCS off" 153 pat i observationsstudie [117] (44 SCS, 79 EECF och 30 kontroller)	Signifikant lägre i medel CCS-klass med SCS; 1,6 vs.3,1 (p = 0.002) Signifikant lägre i medel CCS-klass med SCS; 2,1 vs.3,25 (p = 0.002) Signifikant lägre andel som förbättrar CCS-klass i SCS-gruppen (45 %) jämfört med EECF-gruppen (66%), p=0.036		Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Saknas studier på mortalitet SCS jämfört med medicinsk behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	-2	
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		PMR används ej i Sverige, CABG ofta ej ett behandlingsalternativ vid refraktär angina när SCS är aktuellt
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	-2	
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Mycket små studier
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmått:	Livskvalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oblindad/enkelblindade studier Kort uppföljningstid för jmf SCS vs medicinsk behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		PMR används ej i Sverige, CABG ofta ej ett behandlingsalternativ vid refraktär angina när SCS är aktuellt För jmf mot ingen SCS/medicinsk behandling är överförbarheten ok.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Mycket små studier, Olika instrument har använts, effektens storlek svårvärderad
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Arbetskapacitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oblandad/enkelblindade studier Kort uppföljningstid för jmf SCS vs medicinsk behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		PMR används ej i Sverige, CABG ofta ej ett behandlingsalternativ vid refraktär angina när SCS är aktuellt För jmf mot ingen SCS/medicinsk behandling är överförbarheten ok.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Mycket små studier, Effektens storlek svårvärderad
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	x	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Nitroglyceriin konsumtion		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oblindad/enkelblindade studier Kort uppföljningstid för jmf SCS vs medicinsk behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		PMR används ej i Sverige, CABG ofta ej ett behandlingsalternativ vid refraktär angina när SCS är aktuellt För jmf mot ingen SCS/medicinsk behandling är överförbarheten ok.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		Mycket små studier,

(vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Vissa problem (ev. avdrag)		Effektens storlek svårvärderad i studie 1 och 2
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Angina episoder		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast en RCT, kort uppföljningstid
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Mycket liten studie
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmåttet:	Funktionsförmåga, CCS klass		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Oblindad/enkelblindade studier Kort uppföljningstid för jmf SCS vs medicinsk behandling
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		PMR används ej i Sverige, CABG ofta ej ett behandlingsalternativ
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		

svenska förhållanden?)	Påtaglig osäkerhet (-2)		tiv vid refraktär angina när SCS är aktuellt För jmf mot ingen SCS/medicinsk behandling är överförbarheten ok.
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Mycket små studier, Effektens storlek svårvärderad i studie 1
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-01-28 (slutsökning 2015-06-08)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	("Angina Pectoris/therapy"[Mesh] OR angina[ti])	45450
4.	MeSH	("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Electroacupuncture"[Mesh]	54082
5.	FT	Spinal cord stimulation[tiab] OR SCS[tiab] OR Electrical neuromodulation[tiab]	4587
6.		4 OR 5	57671
7.		1 AND 6	734

8. 7
Filters: English

Systematiska
översikter:
13 (3)
RCT: **36 (1)**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-01-28 (slutsökning 2015-06-08)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees and with qualifiers: [Therapy - TH]	CDSR: 19 DARE: 117 Central: 4099 HTA: 57
2.		angina:ti	CDSR: 15 DARE: 44 Central: 3504 HTA: 32
3.		1 OR 2	CDSR: 17 DARE: 57 Central: 3820 HTA: 36
4.		MeSH descriptor: [Analgesia, Epidural] explode all trees	CDSR: 10 DARE: 54 Central: 1590 HTA: 0
5.		epidural:ti,ab,kw	CDSR: 62 DARE: 103 Central: 6369 HTA: 12
6.		4 OR 5	CDSR: 62 DARE: 103 Central: 6369 HTA: 12
7.		3 AND 6	CDSR: 0 DARE: 1 Central: 2 HTA: 0

8.	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees	CDSR: 44 DARE: 200 Central: 3523 HTA: 186
9.	MeSH descriptor: [Electroacupuncture] explode all trees	CDSR: 4 DARE: 11 Central: 383 HTA:1
10.	"Spinal cord stimulation" or SCS or "Electrical neu- romodulation":ti,ab,kw	CDSR: 5 DARE: 16 Central: 147 HTA: 13
11.	8 OR 9 OR 10	CDSR: 47 DARE: 201 Central: 3612 HTA: 188
12.	3 AND 11	CDSR: 0 (0) DARE: 2 (0) Central: 53 (3) HTA: 1 (1)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A23.01

Tillstånd: Refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt

Åtgärd: Stamcellsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Stamcellsbehandling är en ny behandling under utveckling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efterförloppet till hjärtinfarkt kan ge upphov till hjärtsvikt på grund av att delar av hjärtmuskeln dör och ersätts av bindväv och därmed förlorar del av sin pumpförmåga. Behandling med stamceller ger möjlighet att minska dessa negativa effekter genom att nya hjärtmuskelceller bildas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt ger stamcellsbehandling

- ingen statistiskt signifikant effekt på vänsterkammarfunktionen (ejektionsfraktion i procent) jämfört med ingen stamcellsbehandling (måttligt stark vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av stamcellsbehandling på mortalitet vid refraktär angina pectoris, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt.

Effekten på vänsterkammarfunktionen är inte kliniskt relevant om det inte finns kliniska mått som till exempel minskad inläggning på sjukhus på grund av hjärtsvikt eller mått på livskvalitet inklusive funktionsförmåga.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga biverkningar har påvisats med behandling med benmärgsderiverade stamceller som har mobiliserats direkt från benmärgen. Däremot förekommer biverkningar vid mobilisering från perifert blod efter injektion av granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [124]. Slutsatserna baseras på 1 500 personer för dödlighet och 900 personer för vänsterkammarmfunktion mätt med magnetisk resonanstomografi.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av stamcellsbehandling på livskvalitet vid hjärtinfarkt.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av stamcellsbehandling vid hjärtsvikt och refraktär angina pectoris.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion i %) < 12 mån
1	Clifford et al. 2012 [124]	SÖ (33 RCT) meta-analys	1 765	Stamceller jmf med varierande kontroller som inte fick stamcellsbehandling	Se tabell 2	Se tabell 2

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	1 502 (18) [124]		Relativ risk 0,70 (95 % KI 0,40– 1,21)	Otillräckligt (+)	Ej signifikant skillnad
Vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion i %) < 12 mån	879 (17) [124]	WMD 1,78 (95 % KI 0,27–3,28)		Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	ja	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant		

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion %)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	- 1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	ja	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130222			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
38.		"Stem Cell Transplantation"[Mesh]	46446
39.		Stem Cell[ti] AND Transplant*[ti]	14098
40.		38 OR 39	47898
41.		"Heart Diseases"[Mesh]	839353
42.		(cardiac[ti] OR heart[ti]) NOT medline[sb]	24126
43.		41 OR 42	862628
44.		40 AND 43	2542
45.		Filters activated: Systematic Reviews	60
46.		refractory angina pectoris[tiab]	238
47.		46 AND Filters activated: Systematic Reviews	12
48.		46 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	22
49.		"Heart Failure"[Mesh]	79678
50.		(Cardiac Failure[ti] OR Heart Failure[ti] OR Myocardial Failure[ti] OR Heart Decompensation[ti]) NOT medline[sb]	3472
51.		49 OR 50	83079
52.		51 AND 40 Filters activated: Systematic Reviews	9
53.		51 AND 40 Filters activated: Randomized Controlled Trial	10

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Rad: A24.01

Tillstånd: Hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser i kranskärlen

Åtgärd: Magnetkamera-undersökning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden kan användas för differentialdiagnostik av myokardit och kardiomyopati. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma rutinmässig användning av åtgärden

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet som avses är hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser vid kranskärlsröntgen. Normala kranskärl eller stenoser < 50 procent vid kranskärlsröntgen ses vid 5–15 procent av alla hjärtinfarkter och är vanligare hos kvinnor än män [16, 125]. Hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser tros vara kopplad till flera etiologier till exempel kranskärlsspasm, plackerosion eller ruptur och kranskärlsemboli som följd av förmaksflimmer eller förmaksfladder. Differentialdiagnoser är myokardit och kardiomyopati (främst Takotsubo eller stresskardiomyopati).

Ettårsmortaliteten hos svenska patienter med icke-ST-höjningsinfarkt och utan signifikanta stenoser är 2 procent vilket inte är lägre än mortaliteten hos patienter med icke-ST-höjningsinfarkt och signifikant kranskärlstenos i ett eller två kärl [126]. Antalet MACE (död, hjärtinfarkt, stroke) hos patienter med akut koronart syndrom utan signifikanta stenoser var 9 procent vid tvåårsuppföljning vilket inte skiljde sig från patienter med signifikanta stenoser när man korregerade för riskfaktorer [127]. I obduktionsserier har man funnit att 17 procent av patienterna under 54 års ålder med hjärtinfarkt inte hade några signifikanta stenoser vid obduktionen [128]. Tillståndet är därför relativt vanligt.

Åtgärden är kontrastförstärkt magnetkamera-undersökning (MR, magnetisk resonanstomografi) vilket möjliggör differentialdiagnostik mellan hjärtinfarkt och myokardit eller kardiomyopati. Bilder som kan avbilda och kvantifiera nekros eller fibros samt ödem och kammarfunktion tas med en MR-kamera före och efter injektion av ett MR-kontrastmedel. Sensitiviteten för att detektera nekros eller fibros hos patienter med hjärtinfarkt och patologisk kranskärlsröntgen är cirka 95 procent vid akuta och kroniska infarkter. Undersökningen kan göras upprepade gånger eftersom den inte innebär joniserande strålning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av magnetkamera-undersökning avseende diagnostisk tillförlitlighet, prognostisk betydelse och betydelse för beslut om behandling vid hjärtinfarkt utan signifikanta stenoser i kranskärlen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

MR-kontrastmedel bör undvikas hos patienter med kraftigt sänkt njurfunktion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 22 studier med 1 382 patienter för diagnostisk tillförlitlighet [129-137]. Det innefattar fallstudier och i flera fall saknas referensmetoder för att kunna beräkna diagnostisk prestanda. Två studier med 217 patienter har visat på prognostisk betydelse och en studie med 130 patienter på betydelse för beslut av behandling.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) har inga särskilda rekommendationer i sina riktlinjer avseende utredning av dessa patienter [16].

Saknas någon information i studierna?

Fler kontrollerade studier behövs för att veta om informationen från MR påverkar handläggningen och om den har prognostisk betydelse.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Diagnostisk tillförlitlighet – testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI, PPV, NPV)	Prognostisk betydelse för framtida händelser	Betydelse för beslut om behandling	Kommentar
1	Reynolds et al. Circulation 2011 [132]	Kohortstudie, 50 kvinnor med hjärtinfarkt och utan stenoser >50% vid kranskärlsröntgen	Medelålder 57 år. 36 patienter gjorde både MR och kranskärlsröntgen med intravaskulärt ultraljud (IVUS)	IVUS visade plackruptur eller erosion hos 38% av patienterna. MR visade nekros/fibros hos 39% av patienterna. Det var dock endast 1 patient (3%) med plackruptur som hade nekros/fibros vid MR. 8 patienter hade plackruptur vid IVUS och genomgick ödemavbildning med MR, av dessa var 6 positiva.			Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.
2	Agevall Atherosclerosis 2011 [131]	Översiktsartikel 212 patienter, 4 studier 2011-03	Patienter med hjärtinfarkt och normala kranskärl som genomgått MR. Medelålder 44–54 år.	Diagnos från MR var myokardit i 4–63%, myokardnekros (infarkt) 0–30% och normala fynd 10–65%.			Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.

3	Collste et al. Journal of Intern Med 2013 [136]	Kohortstudie n=152 patienter med hjärtinfarkt och normala kranskärl som genomgått MR	Patienter med tecken på hjärtinfarkt via labprov men normal kranskärlstöntgen. Patienter med tidigare känd kranskärlssjukdom exkluderades. Medelålder 58 år, 65% var kvinnor.	Diagnos från MR var myokardit i 7%, myokardnekros (infarkt) 19% och normala fynd 67%. Av de med normala fynd hade 32% typiska tecken på Takotsubo kardiomyopati.			MR undersökningen gjordes 12 dagar (median, IQR 6–28 dagar) efter akutbesöket. Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.
4	Friedrich et al. JACC 2009. [135]	Konsensusrapport med rekommendationer om diagnostiska kriterier för myokardit med MR. Metaanalys av diagnostisk prestanda. 336 patienter, 5 studier.	I samtliga studier var MR indexmetod och referensmetoden för myokardit var i 2 studier kliniska fynd och i 3 studier myokardbiopsi företrädesvis från vänster kammare.	Sensitivitet 59%, specificitet 86% och ackuratess 68% vid enbart kontrastförstärkt MR. Vid kombination med ödemavbildning och tidig kontrastförstärkning (2 av 3 fynd för diagnos) var sensitiviteten 67%, specificiteten 91% och ackuratessen 78%.			

5	Lurz et al. JACC CVI 2012. [137]	Kohortstudie. 132 patienter.	Patienter med symptom och tecken på myokardit (EKG, troponiner) med utslutande av signifikanta stenoser på kranskärlsröntgen Två grupper, 70 med ≤14 dagars symptom ("akut") och 62 >14 dagars symptom ("kronisk"). Medelålder 47 år, 21% kvinnor. Index-test: MR och referenstest myokardbiopsi företrädesvis från vänster kammare.	I den akuta gruppen var sensitiviteten 81%, specificiteten 71% och ackuratessen 79% för att upptäcka myokardit med MR. I den kroniska gruppen (>14 dagar från symptom till MR) var sensitiviteten 63%, specificiteten 40% och ackuratessen 52% för att upptäcka myokardit med MR.			
6	Leurent et al 2009 Int J Cardiol. [133]	Översiktsartikel av publicerade fallstudier av Takotsubo kardiomyopati som genomgått MR. 176 patienter, 8 studier.	95% kvinnor, medelålder 68 år.	Vid Takotsubo ses sänkt ejektionsfraktion (39%) i den akut fasen som är reversibel (65% vid uppföljning). Ödem ses ofta men tecken på fibros/nekros vid kontrastförstärkning ses sällan.			Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.
7	Leurent et al. Archives of Cardiovascular disease 2011. [130]	Kohortstudie, 107 patienter med hjärtinfarkt och utan stenoser >50% vid kranskärlsröntgen	Medelålder 43,5 år, 62% män. Andelen patienter med hjärtinfarkt utan några stenoser var 13% av samtliga fall.	MR gav diagnos i 90% av fallen, vanligast var myokardit (60%) därefter hjärtinfarkt (16%) och Takotsubo (14%). Normala fynd sågs hos 10% av patienterna.			Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.

8.	Chopard et al. Archives of Cardiovascular disease 2011 [129]	Kohortstudie, 87 patienter med hjärtinfarkt och normal kranskärlsröntgen	Medelålder 53 år, 40% män.	MR gav diagnos i 63% av fallen, vanligast var myokardit (26%) därefter hjärtinfarkt (23%) och Takotsubo (12%). Normala fynd sågs hos 37% av patienterna	Vid 1 års uppföljning sågs inga allvarliga kardiovaskulära händelser hos de 37% utan patologi vid MR. I gruppen med patologi vid MR sågs 1 stroke (2%), 3 kardio-gena chocker (5%) vid första-gångsbesöket, 9 patienter (16%) med återkommande bröstsmärta utan inläggning på sjukhus och 1 patient (2%) med hjärtsvikt.		Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.
9.	Gerbaud et al. Int J of Cardiovascular Imaging. 2012 [134]	Kohortstudie, 130 patienter med hjärtinfarkt och utan stenoser >50% vid kranskärlsröntgen	Medelålder 54 år, 52% män.	MR gav diagnos i 77% av fallen, vanligast var hjärtinfarkt (29%) därefter myokardit (26%) därefter och Takotsubo (22%). Normala fynd sågs hos 23% av patienterna	Vid 3 års uppföljning sågs allvarliga kardiovaskulära händelser hos 17% av patienterna. Studien kunde inte visa på en signifikant skillnad i prognos mellan patienter med normal och patologisk MR.	På grund av förändrad diagnos vid MR förändrades behandlingen hos 32% av patienterna.	Sensitivitet och specificitet är ej angivet då referensmetod saknas.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet	1 382 deltagare (22 studier), [129-137]	Kontrastförstärkt MR har sannolikt hög diagnostisk tillförlitlighet för att upptäcka nekros/fibros vid en hjärtinfarkt med normala kranskärl och har god diagnostisk tillförlitlighet för att upptäcka myokardit i det akuta skedet. Den diagnostisk tillförlitlighet är sannolikt god för stresskardiomyopati.	Otillräckligt (+)	Studier för att fastlägga diagnostisk säkerhet för kontrastförstärkt MR har visat sensitivitet på 95% hos patienter med infarkt som verifierats med kranskärlsröntgen. Det är svårt att hitta referensmetoder för infarkt vid normala kranskärl som MR kan jämföras med.
Prognostisk betydelse för framtida händelser	217 patienter (2 studier) [129, 134]	Tvetydiga resultat för den prognostiska betydelsen av MR-fynden i denna patientgrupp	Otillräckligt (+)	
Betydelse för beslut om behandling	130 patienter (1 studie) [134]	Behandlingen förändras på grund av fynden vid MR undersökningen hos 1/3 av patienterna.	Otillräckligt (+)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Diagnostisk tillförlitlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Diagnostic Accuracy Study	++++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		Referensmetoder saknas
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:		Prognostisk betydelse	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Kohortstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		Olika resultat i de 2 studierna avseende om det finns prognostisk betydelse av MR.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar

Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Betydelse för beslut om behandling		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	Kohortstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektions-, behandlings- och bedömningsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Endast en studie
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)		Endast en studie
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)	x	
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Otilräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130527			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:NoExp]) OR "Magnetic Resonance Imaging, Cine"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Angiography"[Mesh]	269874
2.		(MR Tomography[tiab] or NMR Tomography[tiab] or MRI Scan[tiab] or MRI[ti] or Magnetic Reso- nance Imaging[tiab] or CMR[ti] or cardiac magnetic resonance[tiab]) NOT medline[sb]	14816
3.		1 or 2	284690
4.		"Myocardial Infarction"[Mesh]	139954
5.		Myocardial Infarct*[tiab] NOT medline[sb]	8136
6.		4 or 5	147895
7.		"Angina, Unstable"[Mesh]	9697
8.		(Unstable Anginas[tiab] or Preinfarction Angi- na*[tiab] or Unstable Angina Pectori*[tiab] or Un- stable Angina[tiab]) NOT medline[sb]	530
9.		7 or 8	10227
10.		"Acute Coronary Syndrome"[Mesh]	6071
11.		Acute Coronary Syndrome*[tiab] NOT medline[sb]	1877
12.		10 or 11	7948
13.		6 or 9 or 12	159036
14.		13 and 3	2954
15.		Filters: Systematic Reviews	18
16.		Filters activated: Review, Publication date from 2009/01/01	88
17.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	144

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane library Databasleverantör: NLM Datum: 130603			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] this term only	4150
2.		MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging, Cine] explode all trees	64
3.		MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Angiography] explode all trees	347
4.		"MR Tomography" or "NMR Tomography" or MRI or "Magnetic Resonance Imaging" or CMR or "cardiac magnetic resonance"	1876
5.		1-4 (or)	5050
6.		MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees	8124
7.		"Myocardial Infarct*":ti (Word variations have been searched)	6352
8.		6 or 7	9831
9.		MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees	948
10.		"Unstable Anginas" or "Preinfarction Angina*" or "Unstable Angina Pectori*" or "Unstable Angina":ti (Word variations have been searched)	683
11.		7 or 8	1229
12.		MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	606
13.		Acute Coronary Syndrome*:ti (Word variations have been searched)	1033
14.		10 or 11	1193
15.		6 or 9 or 12	11244
16.		13 and 3	166
17.		CDSR	0
18.		DARE	2
19.		HTA	3
20.		Central	160

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A25.01

Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock

Åtgärd: Aortaballongpump i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock leder ischemin till att hjärtat inte klarar av att pumpa adekvat hjärtminutvolym. Detta orsakar hypoperfusion och svikt av ytterligare organsystem. Vid behandling med aortaballongpump läggs en avlång ballong in i aorta descendens via femoralisartären. Ballongen blåses upp i diastole och förbättrar därigenom koronarperfusionen. Omedelbart före nästa systole töms sedan ballongen aktivt vilket minskar "afterload" och därmed även hjärtats syrgasbehov. Behandlingen syftar till att öka vänsterkammarfunktionen och hjärtminutvolymen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock ger aortaballongpump i samband med PCI

- ingen effekt på 30-dagarsmortalitet jämfört med konventionell behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på 12-månadersmortalitet jämfört med konventionell behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på förekomst av reinfarkt jämfört med konventionell behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I de studier som ingår i granskningen har man inte funnit några skillnader i komplikationsfrekvens mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Det

finns dock sedan tidigare kända komplikationer där ischemi i benet är av störst betydelse.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt [138] och en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [139, 140]. Data från RCT:n kommer från originalpublikationen samt från publicerade uppföljningsdata. Slutsatserna baseras på 748 personer för 30-dagarsmortalitet, 627 personer för 12-månadersmortalitet och 727 personer för reinfarkt.

Interventionsgruppen fick behandling med aortaballongpump där behandling inleddes innan PCI eller direkt efter PCI. Ett fåtal patienter revaskulariserades med kranskärlskirurgi (CABG). Alla patienterna fick sedvanlig intensivvård. För ett mindre antal patienter i den systematiska översikten jämfördes aortaballongpump med behandling med vänsterkammarassist (26 personer).

I den randomiserade kontrollerade studien av Thiele et al [139, 140] gjordes subgruppsanalyser utifrån kön, ålder, diabetes, hypertoni, ST-höjningsinfarkt eller icke-ST-höjningsinfarkt, anterior infarkt eller icke-anterior infarkt, tidigare hjärtinfarkt, mild hypotermi samt lågt blodtryck vid randomisering. Ingen av subgruppsanalyserna föll ut signifikant.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet – 30 dagar	Mortalitet – 12 månader	Reinfarkt	Kommentar
1	Unverzagt et al, 2011 [138]	SÖ (metaanalys med 6 RCT)	190	K: Sedvanlig intensivvård utan LVAD (40) eller med LVAD (45). I: Aortabal-longpump (105)	K: 30/76. I: 31/74. p=0,87. HR 1,04 (95 % KI 0,62–1,73).	K: 6 /16. I: 9/16 (OR 2,14, 95% KI 0,52 - 8,81).	K: 1/65. I: 2/64.	En studie inkluderad i SÖ:n redovisade endast sjukhusmortalitet och inkluderandes därmed inte i metaanalysen för 30 dagars mortalitet. Endast en studie redovisade 12 månaders mortalitet. I 5/6 studier var PCI förstahandsval för revaskularisering. 22 patienter i en studie revaskulariserades med trombolys. Metod för revaskularisering hade ingen betydelse för resultatet.
2	Thiele et al, 2012 [139]	RCT	598	K (298): Sedvanlig intensivvård. I (300): Aortabal-longpump.	K: 123/298. I: 119/300. p=0,69. RR 0,96 (95 % KI 0,79–1,17).	Ej rapporterat.	K: 4/298. I: 9/300. p=0,16. RR 2,24 (95 % KI 0,70–7,18).	IABP-SHOCK II studien.
3	Thiele et al, 2013 [140]	RCT	595	K (296): Sedvanlig intensivvård. I (299): Aortabal-longpump.		K: 152/296. I: 155/299. p=0,91. RR 1,01 (95 % KI 0,86–1,18).		Uppföljningsdata från IABP-SHOCK II studien.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet – 30 dagar	748 (6)	Ingen effekt.	Ingen effekt.	Starkt (++++)	
Mortalitet – 12 månader	627 (2)	Ingen effekt.	Ingen effekt.	Starkt (++++)	
Reinfarkt	727 (5)	Ingen effekt.	Ingen effekt.	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:		Mortalitet – 30 dagar	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Studierna som ingår i SÖ:n [138] har begränsningar gällande risk för bias vilket vägs upp mot RCT:n [139] som är av god kvalitet. Mot alla studier kan invändas att tidpunkt för initiering av IABP möjligen inte varit optimal och nackdelar med fördröjd behandlingsstart.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa begränsningar	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Ingen osäkerhet	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++)	Starkt (++++)	
	Måttligt starkt (+++)		
	Begränsat (++)		
	Otillräckligt (+)		

Effektmått:	Mortalitet – 12 månader		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	Inga begränsningar	Data från en RCT [140] av god kvalitet samt från en av studierna som ingår i SÖ:n.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Ingen osäkerhet	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		

Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Starkt (++++)	

Effektmåttet:	Reinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Studierna som ingår i SÖ:n [138] har begränsningar gällande risk för bias vilket vägs upp mot RCT:n [139] som är av god kvalitet. RCT:n [139] har dock inte reinfarkt som primär endpoint.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Ingen osäkerhet	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
6.	MeSH, FT	"Myocardial Infarction"[Mesh] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	141957
7.	MeSH, FT	"Intra-Aortic Balloon Pumping"[Mesh] OR Intra-aortic balloon[tiab]	4643
8.		("Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR shock[tiab]) AND 6 AND 7	1020
9.		8	42
Filters: English, Randomized controlled trial, Meta analysis			

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-06-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Intra-Aortic Balloon Pumping] explode all trees OR "Intra-aortic balloon":ti,ab,kw	CDSR:3 DARE:8 Central:166 HTA:0

6.	(MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Diagnosis - DI, Ultrasonography - US] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti) AND (MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees OR shock:ti,ab,kw) AND 5	CDSR:1 DARE:4 Central:39 HTA:0
----	--	---

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A25.02

Tillstånd: Hjärtinfarkt med kardiogen chock

Åtgärd: Extrakorporeal membranoxxygenering (ECMO) i samband med PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är begränsat på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid hjärtinfarkt med kardiogen chock leder ischemin till att hjärtat inte klarar av att pumpa adekvat hjärtminutvolym. Detta orsakar hypoperfusion av perifera vävnader och svikt av ytterligare organsystem. Extrakorporeal membranoxxygenering (ECMO) innebär att man leder blodet från kroppen för syresättning i en membranoxxygenator varefter det pumpas tillbaka. Vid cirkulatorisk svikt används veno-arteriell ECMO.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ECMO på mortalitet i samband med PCI vid hjärtinfarkt med kardiogen chock.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Tsao et al [141] observerade inga betydande biverkningar. Sheu et al [142] rapporterade om komplikation med den vaskulära accessen hos en av 46 patienter, transfusionskrävande blödningar hos åtta patienter och antibiotikabehandling på grund av misstänkt sepsis hos 87 procent. Hos 22 procent misslyckades man med att avsluta ECMO-behandlingen [142]. Neurologiska skador till följd av blödningar eller tromboembolism är inte beskrivet i dessa studier men anses som erkända komplikationer till ECMO.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två kohortstudier där man jämför utfall innan respektive efter att man införde ECMO som behandlingsalternativ. Slutsatserna baseras på 129 personer för effektmåttet överlevnad 30 dagar efter insjuknande.

I den ena studien [141] inkluderades personer med antingen ST-höjningsinfarkt eller icke-ST-höjningsinfarkt med svår kardiogen chock som fick primär PCI. Personerna i den historiska kontrollgruppen fick behandling med aortaballongpump och sedvanlig intensivvård. Interventionsgruppen hade samma inklusionskriterier men där inleddes ECMO-behandling på personer med sviktande cirkulation trots aortaballongpump och höga doser inotropi (18 av 33 patienter). Förutom en betydande mortalitetsvinst på kort sikt rapporterar Tsao et al [141] fortsatt mycket god överlevnad vid ett års uppföljning. Vid subgruppsanalys sågs liknande mortalitetsvinst för både ST-höjningsinfarkt och icke-ST-höjningsinfarkt. Vidare såg man mycket god effekt av ECMO i subgruppen med refraktär ventrikeltakykardi eller ventrikelflimmer.

I studien av Sheu et al [142] inkluderades enbart patienter med ST-höjningsinfarkt som genomgick primär PCI och hade svår kardiogen chock trots behandling med aortaballongpump. I interventionsgruppen gick man över till ECMO-behandling när inte aortaballongpump räckte. Alla patienter i interventionsgruppen fick behandling med ECMO. Även Sheu et al rapporterar en betydande mortalitetsvinst med en absolut riskreduktion på 33 procent för patienter behandlade med ECMO. Långtidsöverlevnad rapporterades ej och någon subgruppsanalys gjordes inte.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-10. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier som jämför ECMO-behandling med konventionell terapi. Kontrollgruppen har fått behandling med aortaballongpump och det saknas jämförelser med sedvanlig intensivvård utan aortaballongpump. Det saknas information om ytterligare effektmått exempelvis hjärt-

svikt eller livskvalitet. Information om hur länge patienterna behandlades med ECMO saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet – 1 månad	Kommentar
1	Tsao et al, 2012 [141]	Kohortstudie, historiska kontroller	58	K (25): Aortaballongpump I (33): Aortaballongpump hos 31 patienter varav 18 patienter även fick ECMO.	K: 68 % (50 % - 86 %) I: 33 % (17 % - 49 %), p = 0,02	95 % konfidensintervall anges inom parentes. Inga ytterligare effektmått angivna. Studien inkluderar både patienter med STEMI och NSTEMI.
2	Sheu et al, 2010 [142]	Kohortstudie, historiska kontroller	71	K (25): Aortaballongpump. I (46): Aortaballongpump och ECMO.	K: 72 % (54 %-90 %) I: 39 % (25 %-53 %), p = 0,01	95 % konfidensintervall anges inom parentes. Inga ytterligare effektmått angivna.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Kommentar
Mortalitet	129 st, (2) [141, 142]			Otillräckligt (+)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:		Mortalitet – 1 månad	
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Hög risk för selektionsbias och behandlingsbias pga retrospektiv studiedesign med historiska kontroller.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	-1	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Snabb tillgång till ECMO endast tillgänglig på ett fåtal sjukhus i Sverige.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Finns endast två mindre studier.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens	Inte relevant	X	Studierna påvisar

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1 eller +2)		stor effektstorlek i såväl relativa som absoluta tal. I studien av Tsao et al var endast delar av patienterna i behov av ECMO vilket gjorde att endast 18/33 patienter fick ECMO-behandling i interventionsgruppen. Den stora effekten visad i denna studie kommer sannolikt från behandlingen av dessa 18 patienter.
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Otilräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: **PubMed** Databasleverantör: **NLM** Datum: **2013-06-03 (slutsökning 2015-03-10)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.	MeSH, FT	(Extracorporeal Membrane Oxygenation[Mesh] OR ecmo[tiab] OR extracorporeal membrane oxygenation[tiab])	6401
11.	MeSH, FT	"Angioplasty, Balloon, Coronary "[MeSH] OR "Per-cutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR Stents[MeSH] OR angioplasty[ti] OR primary angioplasty[ti] OR percutaneous coronary interventions[ti] OR PCI[ti] OR balloon[ti] OR stent[ti] OR stenting[ti]	93344
12.		("Myocardial Infarction/diagnosis"[Mesh] OR "Myocardial Infarction/ultrasonography"[Mesh] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]) AND ("Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR shock[tiab]) AND 10 AND 11	21

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-06-03 (slutsökning 2015-03-10)**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Extracorporeal Membrane Oxygenation] explode all trees OR ecmo or "extracorporeal membrane oxygenation":ti,ab,kw	CDSR:10 DARE:4 Central:211 HTA:17
8.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees OR MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Stents] explode all trees OR angioplasty or "primary angioplasty" or "percutaneous coronary intervention" or "percutaneous coronary interventions" or PCI or balloon or stent or stenting:ti	CDSR:52 DARE:562 Central:6362 HTA:249
9.		((MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Diagnosis - DI, Ultrasonography - US] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti) AND 7) OR ((MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees OR shock:ti,ab,kw) AND 7) OR (7 AND 8)	CDSR:0 DARE:0 Central:6 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedsparade.

Rad: A26.01

Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion

Åtgärd: ACE-hämmare som långtidsbehandling

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten av behandlingen är god.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion efter hjärtinfarkt ger långtidsbehandling med ACE-hämmare

- minskad mortalitet från 29,1 till 23,4 procent (odds ratio 0,74, 95-procentigt konfidensintervall 0,66–0,83) (evidensstyrka 1)
- minskad förekomst av reinfarkt från 13,2 till 10,8 procent (odds ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,69–0,94)
- minskad förekomst av återinläggning för hjärtsvikt från 15,5 till 11,9 procent (odds ratio 0,73, 95-procentigt konfidensintervall 0,63–0,85)
- ingen påverkan på förekomsten av stroke.

Behandlingen hade en positiv effekt på mortaliteten vid alla nivåer av nedsatt vänsterkammarmfunktion, men den största proportionella nyttan sågs hos dem med lägst vänsterkammarmfunktion. Nyttan av behandlingen var oberoende av kön, ålder eller övrig medicinerings.

I en retrospektiv subanalys av TRACE-studien fann man att långtidsbehandling med ACE-hämmare hos patienter med vänsterkammardysfunktion efter hjärtinfarkt föreföll särskilt gynnsam hos patienter med samtidig diabetes, såväl för att minska långtidsmortalitet som för att reducera progress till svår hjärtsvikt [143].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [144] med randomiserade placebo-kontrollerade studier av långtidsbehandling med ACE-hämmare till patienter med hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion efter hjärtinfarkt.

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Rad: A26.02

Tillstånd: Hjärtinfarkt och hjärtsvikt eller nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion

Åtgärd: Angiotensinreceptorblockerare som långtidsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	----------	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt, men det finns en viss tveksamhet att den är lika bra som behandling med ACE-hämmare.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Angiotensinreceptorblockerare (ARB) är ett alternativ till ACE-hämmare vid hjärtinfarkt och tecken på hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarfunktion (gott vetenskapligt underlag).

Två studier har jämfört värdet av ARB med ACE-hämmare efter hjärtinfarkt hos högriskpatienter (tecken på hjärtsvikt, nedsatt vänsterkammarfunktion och/eller Q-vågsinfarkt i framväggen).

I OPTIMAAL-studien [145] förelåg ingen signifikant skillnad mellan losartan och captopril avseende mortalitet, men losartan nådde inte det prespecifierade kriteriet för "non-inferiority" i förhållande till captopril.

I Valiant-studien [146] förelåg heller ingen signifikant skillnad mellan valsartan och captopril avseende mortalitet, men i denna studie uppfyllde valsartan de prespecifierade kraven på "non-inferiority". Kombinationen av valsartan och captopril gav ingen ökad effekt jämfört med endera av drogerna, däremot ökade biverkningarna signifikant.

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Rad: A27.03

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt

Åtgärd: Bolusinjektion med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtinfarkt orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid ST-höjningsinfarkt orsakar blodproppen vanligen ett helt tilltäppt ett kranskärl. I dag är den i Sverige dominerande behandlingen primär PCI då tromben sönderdelas mekaniskt med ballongvidgning. Samtidig behandling med trombocythämning och antikoagulation mot bildandet av tromber är viktig.

Tidigare studier visade att GPIIb/IIIa-hämmare som tillägg till heparin, vid PCI hos patienter med ST-höjningsinfarkt, hade mortalitetsminskande effekt, vilket visats i en metaanalys [147]. Denna kombination var därför länge standardbehandling. Flertalet av dessa studier är gamla och speglar inte dagens behandling i övrigt. Om enbart de studier som använde förbehandling med peroral ADP-receptorhämmare togs med var skillnaden i mortalitet inte längre signifikant (risk ratio 0,72, 95-procentigt konfidensintervall 0,42–1,21). Man noterade också cirka 50 procent ökad blödningsrisk med GPIIb/IIIa-hämmare, oberoende av om förbehandling med ADP-hämmare användes.

I HORIZONS-AMI-studien [148] jämfördes den direkta trombinhämmaren bivalirudin med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI. Man fann framför allt lägre incidens av allvarlig blödning med bivalirudin, men även lägre mortalitet. Även denna studie, som publicerades 2008, skiljer sig en del från dagens behandling i övrigt, till exempel var användandet av radialisaccess och moderna ADP-receptorhämmare ovanligt.

GPIIb/IIIa-hämmare som bolusinjektion har förts fram som ett alternativ med argumenten att med mera användande av radialisaccess borde betydelsen

av blödningskomplikationer bli mindre och med moderna perorala trombo-cythemmare borde betydelsen av långvarig infusion efter primär PCI bli mindre.

EPIC-studien jämförde placebo med abciximab som bolusdos med eller utan 12 timmars infusion hos patienter som bedömdes ha hög risk för komplikationer på grund av akut koronart syndrom eller koronaranatomi [149]. På ett kombinerat ischemiskt utfallsmått hade bolus och infusion bättre effekt än bolus enbart eller placebo. Resultatet bidrog till att bolus och infusion under lång tid blev standardbehandling. Numerärt noterades lägre incidens av blödningar med bolus enbart.

En senare observationell studie av en population (huvudsakligen med stabil angina pectoris) behandlad med PCI indikerar lägre risk för vaskulära komplikationer med bolus enbart [150].

En randomiserad studie (större delen av populationen hade instabil angina pectoris) visade ingen skillnad på utfallsmåtten ischemiska komplikationer eller blödningskomplikationer [151].

Det finns inga randomiserade studier som har undersökt GPIIb/IIIa-hämmare som bolusdos i samband med PCI. En observationstudie med historiska kontroller finns. Förutom den beskrivna skillnaden i bolus eller bolus och infusion redovisas skillnad i laddningsdos av clopidogrel med högre dos i gruppen som inte fick infusion. Studien har inte tillräcklig statistisk styrka för kliniska utfallsmått, men eftersom det är den enda studie vi funnit vid litteratursökning utgör den underlag för denna granskning [152].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bolusinjektion med GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI vid ST-höjningsinfarkt.

Skillnaderna mellan grupperna är inte statistiskt signifikanta för något av utfallsmåtten. Antalet händelser är få, speciellt allvarliga blödningar som bara var tre sammanlagt i de båda grupperna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alla antikoagulantia, inte minst GPIIb/IIIa-hämmare, ökar risken för blödningar. GPIIb/IIIa-hämmare, och i synnerhet abciximab, ökar risken för trombocytopeni.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en observationsstudie [152] med 682 patienter.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Mortalitet	Reinfarkt	Allvarlig blödning
1	Berglund 2013 [152]	Observationell	STEMI+ PCI och behandling med Abciximab	K: Bolus + Infusion (historiska kontroller) 350 pat I: Bolus + Infusion vid behov. 332 pat	K: 6,0% I: 5,7% p=0,88	K: 3,4% I: 1,8% p=0,19	K: 0,3% I: 0,6% p=0,51

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)*	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	682 (1) [152]	0,3%	0,95	Otillräckligt (+)	
Reinfarkt	682 (1) [152]	1,6%	0,52	Otillräckligt (+)	
Allvarlig blödning	682 (1) [152]	0%	0,50	Otillräckligt (+)	

Beräkning av relativ risk utifrån publicerade data, således saknas konfidensintervall. P-värde redovisas i artikeln.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++	En observationell studie
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Historiska kontroller
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Modern trombo-cythömning med parsugrel eller ticagrelor användes inte. Olika doser av clopidogrel i de båda armarna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	x	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		För liten statistisk styrka för kliniska utfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Effektmåttet:	Reinfarkt		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++	En observationell studie
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Historiska kontroller
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Modern trombo-cythömning med parsugrel eller ticagrelor användes inte. Olika doser av clopidogrel i de båda armarna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	x	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		För liten statistisk styrka för kliniska utfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR < 0,5 > 2)?)	Inte relevant		
	Ja (+1)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Effektmåttet:	Allvarlig blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	En observationell studie
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Historiska kontroller
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Modern trombocythämning med parsugrel eller ticagrelor användes inte. Olika doser av clopidogrel i de båda armarna.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	x	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	x	.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		För liten statistisk styrka för kliniska utfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-08-29			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex/antagonists and inhibitors[Majr]	1760
2.	FT	abciximab OR tirofiban OR eptifibatide	3738
3.		1 OR 2	
4.	FT	bolus alone * OR "only bolus" OR only bolus OR "stand-alone bolus" OR "optional infusion"	9277
5.		3 AND 4	153

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-08-29			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors - AI]	CDSR: 3 DARE: 36 Central: 423 HTA: 2
2.	FT/All text	abciximab or tirofiban or eptifibatide (Word variations have been searched)	CDSR:35 DARE:56 Central:989 HTA:8
3.		1 OR 2	CDSR: 35 DARE: 65 Central: 1134 HTA: 9
4.	FT	"bolus alone" or "only bolus" or "bolus only" or "stand-alone bolus" or "optional infusion" (Word variations have been searched)	CDSR: 9 DARE: 3 Central: 62 HTA: 0
5.		3 AND 4	CDSR: 1 DARE: 1 Central: 18 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT/All text = sökning i alla textfält

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A27.04

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt

Åtgärd: GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men det finns andra åtgärder som har bättre risk-nytta-profil.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

ST-höjningsinfarkt (STEMI) orsakas vanligen av en plackruptur med påföljande pålagring av en blodpropp. Vid STEMI orsakar blodproppen vanligen ett helt tilltäppt kranskärl. Den i Sverige i dag dominerande behandlingen är primär PCI, där tromben sönderdelas mekaniskt med ballongvidgning. Samtidig behandling med trombocythämning och antikoagulation mot bildandet av tromber är viktig.

GPIIb/IIIa-hämmare har under lång tid varit förstahandsval som tillägg till heparin vid primär PCI. I detta dokument redovisas en metaanalys där ingående studier jämför GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin med enbart heparin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger GPIIb/IIIa-hämmare i kombination med heparin i samband med primär PCI

- en absolut riskreduktion på 1,0 procent på mortalitet jämfört med heparin (begränsat vetenskapligt underlag)

- en relativ riskökning med 1,46 (95-procentigt konfidensintervall 1,08–1,99) för allvarlig blödning jämfört med heparin (begränsat vetenskapligt underlag).

Denna metaanalys jämför GPIIb/IIIa-hämmare med heparin vid primär PCI. Ingående studier är publicerade mellan 1998 och 2012. I gruppen GPIIb/IIIa-hämmare ingår såväl abciximab som eptifibatid och tirofiban. Detta är rimligt eftersom samtliga tre läkemedel använts i detta sammanhang, även om abciximab är mera studerat. Jämförelser mellan abciximab och eptifibatid och tirofiban har inte visat på någon tydlig skillnad i effekt [153].

Ingen studiepopulation i de inkluderade studierna har samtidig behandling med de perorala, mera effektiva, trombocythämmare som används i dag, vilket påverkar överförbarheten till aktuella förhållanden.

Riskökningen för allvarlig blödning redovisas inte i absoluta termer i den aktuella metaanalysen som ingår. I en äldre metaanalys från 2009 [154] var risken för allvarlig blödning med GPIIb/IIIa-hämmare 3 procent jämfört med 2,3 procent för heparin (odds ratio 1,41, 95-procentigt konfidensintervall 1,04–1,93).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja, ökad risk för allvarlig blödning, se ovan.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys bestående av 20 randomiserade studier publicerade mellan 1998 och 2012 [147]. Slutsatserna baseras på 7 414 personer. Det studerade effektmåttet är mortalitet, 30-dagars mortalitet i 17 studier, 6-månaders mortalitet (då 30-dagars mortalitet inte gick att få fram) i tre studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas långtidsuppföljning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Allvarlig blödning
1	Sethi, 2013 [147]	Metaanalys av 20 randomiserade studier.	7 414 patienter med STEMI med planerad primär PCI.	K: heparin I: GP IIb/IIIa-hämmare + Heparin	30-d mortalitet i de flesta studier, i tre studier 6 mån mortalitet: 3,6% vs 2,6% RR 0,75 95 % KI (0,57–0,97).	(TIMI major) RR=1,46, 95% KI: 1,08–1,99 Absolut riskökning ej redovisad.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	7 414 (1) Sethi	1,0 %-enhet	HR = 0,75 (95 % KI 0,7–0,97)	Begränsat (++)	
Allvarlig blödning	7 414 (1) Sethi		RR = 1,46, (95 % KI 1,08–1,99)	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	20 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		En studie endast bedömbär i abstract (som är på engelska) då resten av manus är på kinesiska.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		De idag använda po trombocythämmarna har inte använts i dessa studier. Ingående studier är alltså i en del fall relativt gamla. Samtliga jämförelser med heparin som kontroll.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens	Inte relevant		

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Effektmått:	Allvarlig blödning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	20 RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		En studie endast bedömbär i abstract (som är på engelska) då resten av manus är på kinesiska.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		De idag använda po trombocythämmarna har inte använts i dessa studier. Ingående studier är alltså i en del fall relativt gamla. Samtliga jämförelser med heparin som kontroll.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Oklart eftersom endast ett sammanfattande mått redovisas.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan	Nej (inget avdrag)	x	

av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor-mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
9.	MeSH, FT	Myocardial Infarction/therapy[Majr] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	40687
10.	MeSH, FT	Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex/antagonists and inhibitors[MeSH] OR glycoprotein IIb/IIIa inhibit*[ti] OR glycoprotein 2b/3a inhibit*[ti] OR Gp IIb/IIIa inhibit*[ti] OR GPIIb/IIIa inhibit*[ti] OR GP2b/3a inhibit*[ti] OR GP 2b/3a inhibit*[ti] OR abciximab OR tirofiban OR eptifibatide OR "abciximab" [Supplementary Concept] OR "tirofiban" [Supplementary Concept] OR "eptifibatide" [Supplementary Concept]	5061
11.		("Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR "Angioplasty, Balloon, Coronary"[Mesh] OR angioplasty[ti] OR primary angioplasty[ti] OR percutaneous coronary interventions[ti] OR PCI[ti] OR balloon[ti] OR stent[ti] OR stenting[ti]) AND 9 AND 10	194 Systematiska översikter: 17 RCT: 57

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2013-03-26			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Therapy - TH]	CDSR: DARE: Central: HTA:
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Time Factors] explode all trees	CDSR: 143 DARE: 855 Central: 43066 HTA: 39
11.	FT	"time delay" or "symptom-onset-to-balloon" or "door-to-balloon" or "ischemic time" or "time to treatment" or "first medical contact":ti,ab,kw	CDSR: 9 DARE: 2 Central: 803 HTA: 0
12.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees OR angioplasty or "primary angioplasty" or "percutaneous coronary intervention" or "percutaneous coronary intervention" or PCI or balloon or stent or stenosis or stenting:ti	CDSR: 48 DARE: 427 Central: 6058 HTA: 222
13.		((("ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti) OR 9) AND (10 OR 11) AND 12	CDSR: 0 DARE: 16 Central: 291 HTA: 0
14.		((("ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti) OR 9) AND 11 AND 12	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 44 HTA: 0
15.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex] explode all trees and with qualifiers: [Antagonists & inhibitors - AI] OR "glycoprotein IIb/IIIa inhibitor" or "glycoprotein 2b/3a inhibitor" or "Gp IIb/IIIa inhibitor" or "GpIIb/IIIa inhibitor" or "GP2b/3a inhibitor" or "GP 2b/3a inhibitor" or "glycoprotein IIb/IIIa inhibitors" or "glycoprotein 2b/3a inhibitors" or "Gp IIb/IIIa inhibitors" or "GpIIb/IIIa inhibitors" or "GP2b/3a inhibitors" or "GP 2b/3a inhibitors" or abciximab or tirofiban or eptifibatide:ti	CDSR: 3 DARE: 42 Central: 791 HTA: 9
16.		((("ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti) OR 9) AND 12 AND 15) NOT (non-ST or NSTEMI:ti)	CDSR: 0 DARE: 14 Central: 168 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utelämnas

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A27.05

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan kardiogen chock

Åtgärd: PCI av icke-infarktrelaterade kärl i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt på viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förekomst av förträngningar i kranskärlen undersöks med kranskärlsröntgen. Vid hjärtinfarkt ses vanligen ett kärl som är helt eller delvis tilltäppt av en blodpropp. PCI är den rekommenderade behandlingsmetoden vid akut hjärtinfarkt när ett kranskärl är helt tilltäppt (ST-höjningsinfarkt). Att åtgärda det akuta stoppet i blodkärlet stöds av internationella behandlingsriktlinjer, men huruvida eventuella andra förträngningar i kranskärlen, som inte ger upphov till den akuta hjärtinfarkten ska åtgärdas, är en kontroversiell fråga. Internationella behandlingsriktlinjer stödjer endast åtgärd av den akuta tilltäppningen (så kallad culprit-PCI) under förutsättning att patienten inte befinner sig i kardiogen chock.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av PCI av icke-infarktrelaterade kärl i samband med primär PCI på överlevnad, risken att drabbas av ny hjärtinfarkt eller förnyad revaskularisering vid ST-höjningsinfarkt utan kardiogen chock.

Att åtgärda andra förträngningar, inte bara det tilltäppta blodkärlet, kan medföra risk men samtidigt förebygga att sjukdomen försämras i dessa kärl-

segment. Sammanfattningsvis kan det konstateras att det finns flera studier, främst retrospektiva, med varierande resultat och att det saknas övertygande data för att den ena metoden skulle vara bättre eller säkrare än den andra.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling av flera kranskärl förlänger genomlysningstiden med röntgen och exponerar patienter för mera röntgenkontrastemedel, vilket kan medföra risk.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, två är systematiska översikter som kombinerar data från randomiserade kontrollerade studier och registerstudier [155, 156]. Slutsatserna baseras på upp till 62 229 personer för mortalitetsbedömning, 1 262 personer för bedömning av hjärtinfarkt samt upp till 61 764 individer för revaskularisering. Den tredje studien [157] är en mindre randomiserad studie som fick avbrytas i förtid eftersom signifikant skillnad i primärt utfallsmått (kombination av hjärtdöd, hjärtinfarkt och ny angina) uppträdde emellan de två behandlingsgrupperna (n = 465).

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-03-06. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Nej, ingen information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Hjärtinfarkt	Re-revaskularisering (rePCI)	Kommentar
1	Navarese, et al. 2011 [156]	Meta-analys inkl. 2 RCT och 8 registerstudier	31 224 varav 218 patienter i RCT	Interventionsgrupp: Behandling av infarktrelaterat kranskärl (culprit-PCI) och samtidig intervention mot stenoser som inte bedöms ha orsakat den aktuella hjärtinfarkten (multivessel-PCI). Kontrollgrupp: Enbart behandling av infarktrelaterat kranskärl (culprit-PCI).	30 dagars mortalitet: -multivessel 7,3% -culprit 5,1% -OR 1,30 (95% KI 0,79–2,12) Långtidsmortalitet (tidsperiod ospecificerad): -multivessel 12,1% -culprit 11,3% -OR 1,17 (95% KI 0,86–1,58)	Sekundärt effektmått. Hjärtinfarkt under långtidsuppföljning: - multivessel 5,1% - culprit 4,3% -OR 0,94 (95% KI 0,43–2,06)	Sekundärt effektmått. Behov av ny PCI under långtidsuppföljning: -multivessel 12,3% -culprit 18,4% -OR 0,47 (95% KI 0,28–0,78)	Systematisk översiktsartikel med meta-analys av totalt 10 studier där STEMI-patienter som behandlats med PCI undersökts. I 2 av studierna var behandlingen med multivessel-PCI eller enbart culprit-PCI randomiserad, i övriga 8 studier var det registerdata som utvärderades. Odds ratio för hjärtinfarkt är inverterat av oklar anledning.
2	Bangalore, et al. 2011 [155]	Meta-analys inkl. 2 RCT och 17 retrospektiva studier	61 764 varav 218 patienter i RCT (samma som i [156])	Interventionsgrupp: 1. Multivessel-PCI i samband med primär PCI 2. Staged procedure (culprit-PCI + planerad intervention i senare skede) 3. Kontrollgrupp endast infarktrelaterat kärl (culprit-PCI).	30 dagars mortalitet: multivessel 5,0% -culprit 4,4% -OR 1,19 (95% KI 1,06–1,34) Sekundärt effektmått. Långtidsmortalitet (uppföljning cirka 2 år +/- 1,1 år): -multivessel 8,8%	Sekundär effektmått. Multivessel-PCI vs culprit-PCI: Hjärtinfarkt inom 30d, OR 0.56 (95% KI 0,25–1,27) Hjärtinfarkt med långtidsuppföljning: OR 0.55	Multivessel-PCI och staged procedure (kombinerat) vs culprit-PCI: OR 0,57 (95% KI 0,43–0,77)	Meta-analys med 2 prospektiva randomiserade studier och 17 retrospektiva studier. Endast 218 patienter ingick i randomiserade. Studierna undersökte STEMI-patienter som behandlades med PCI. Komplicerat studieupplägg, där enbart culprit-PCI jämfördes separat mot staged PCI respektive multivessel-PCI. I granskningen har fokus lagts på jämförelse mellan culprit-PCI och multivessel-PCI.

					-culprit 10,6% -OR 0,91 (95% KI 0,73–1,14) -staged 6,3% -culprit 15,1% -OR 0,5 (95% KI 0,40–0,62)	(95% KI 0.34–0.87) Multivessel-PCI och staged procedure (kombinerat) vs culprit-PCI: OR1.03 (95% KI 0.81–1,31) Ytterligare detaljer ej angivna.		Multivessel-PCI utfördes hos 16% av alla tillgängliga patienter. Svårbedömdaresultat för hjärtinfarkt. Antalet hjärtinfarkter anges inte i detalj. Antalet utfall i respektive grupp är inte angivet i detalj. Stor heterogenitet i flera av de undersökta studierna.
3	Wald, et al. 2013 [157]	RCT	465 patienter	Interventionsgrupp: 1. Multivessel -PCI i samband med primär PCI 2. Kontrollgrupp endast infarktrelaterat kärl (culprit-PCI).	Sekundärt utfallsmått: Långtidsmortalitet (upp till 23mån). - multivessel: 4/234 = 1,71% - culprit 10/231 = 4,33% OR 0.34 (95% KI 0.11–1.08)	Sekundärt utfallsmått: Hjärtinfarkt (upp till 23mån). - multivessel: 7/231 = 2,99% - culprit 20/234 = 8,55% 0.32 (95% KI, 0.13 – 0.75)	Ej undersökt.	Randomiserad studie där 2 428 patienter screenades men endast 465 kom med i studien. För att vara med i studien krävdes ett tydligt infarktrelaterat kärl och ytterligare minst en 50% stenosis. Primärt utfallsmått var kombinationen av hjärtdöd, hjärtinfarkt och ny angina (objektivt verifierad med ex myocardscint). Dessutom undersöktes de tre ingående utfallsmåtten separat. Exklusionskriterier var indikation för CABG m fl. Nationellt genomförd (UK), på fem centra. Svagheter med studien inbegriper: - Tio respektive 8 patienter förlorades under uppföljning, vilket är en stor andel sett till det totala antalet händelser.

								-Åtgärder riktades mot stenoser med 50% lumenförträngning, vilket inte är entydig och etablerad gräns för att intervention skall ske enligt internationella riktlinjer. Avsaknad av kliniskt etablerade undersökningsverktyg såsom fractional flow reserve (FFR) i studien är en begränsning. -Studiens primära utfallsmått, där refraktär angina pectoris var med, är länkat med interventionen. Detta gör bedömningen mycket svårbedömd då man kan förvänta sig att graden av refraktär angina minskar vid flerkärlsintervention. -Intervention efter indexhändelsen medför också risk för procedurrelaterad hjärtinfarkter vilket i så fall förfördelar culprit strategin. Detta genom att procedurrelaterade hjärtinfarkter i multivesselstrategin inte kan särskiljas från indexhändelsen. - Studien avbröts i förtid då det, med metodologiska svagheter behäftade, primära utfallsmåttet signifikant var skilt från nollhypotesen. Avbrutna studier är alltid en svaghet.
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet 30 dagar	31 165 individer (10 studier). 1 687 dödsfall inom 30 d. [156] 58 391 (16 studier) [155]	Icke signifikant Multivessel-PCI 4,4% -culprit PCI 5,0% 0,6% absolut riskökning	Icke signifikant OR 1.19 (95%KI 1.06–1.34) (5,0%-4,4%)/5,0% =12% relativ riskökning	Otillräckligt (+)	Osäker betydelse av resultaten. Motsägelsefulla resultat och ett flertal osäkerhetsfaktorer i studierna.
Dödlighet (långtidsuppföljning)	31 165 individer, 1 986 dödsfall (tidsperioden är ospecificerad) [156]. 61 764 individer totalt. 6 231 patienter med långtidsuppföljning, 633 dödsfall [155]. 465 individer, 14 dödsfall [157].	Icke signifikant Icke signifikant - multivessel: 4/234 = 1,71% - culprit 10/231 = 4,33% 2,6% absolut riskökning	Icke signifikant Icke signifikant OR 0.34 (95% KI 0.11–1.08)	Otillräckligt (+)	Någon skillnad mellan behandlingsgrupperna förelåg inte. Ref 2 innehåller få patienter med icke signifikanta resultat och har inte tabulerats i detalj. Ref 3 är en randomiserad studie som avbröts i förväg. Antalet händelser är dock få och den kliniska signifikansen begränsad.

Hjärtinfarkt (långtidsuppföljning)	797 individer, 36 hjärtinfarkter (tidsperioden är ospecificerad) [156]. Antal ej angivet i detalj [155] Sekundärt utfallsmått: Hjärtinfarkt (upp till 23 mån). 465 individer, 27 hjärtinfarkter [157].	Icke signifikant Kan ej beräknas. - multivessel: 7/231 = 2,99% - culprit 20/234 = 8,55% 5,6% absolut riskökning	Culprit-PCI vs multivessel-PCI: OR 0.55 (95%KI 0,34–0,87). 0.32 (95% KI, 0.13 – 0.75) (8,55%-2,99%)/8,55% 65% relativ riskökning med culprit strategin	Begränsat (++)	Divergerande resultat där observationsstudierna inte påvisade någon signifikant skillnad. Ref 2 anger inte hjärtinfarkt med detaljer som enskilt utfall. Ref 3 är en randomiserad studie som avbröts i förväg. Denna mindre randomiserade studie påvisade en signifikant skillnad emellan behandlingsgrupperna rörande detta sekundära utfallsmått. Antalet händelser är dock få.
Revaskularisering (rePCI)	797 individer, 132 re-PCI [156] 61 764 individer [155]	18,4%-12,3% = 6,1% absolut riskreduktion rePCI Information finns endast för kombinationen staged procedure och multivessel-PCI jämfört med culprit-PCI. Därmed kan detta ej beräknas.	33% relativ riskreduktion Kan ej beräknas.	Otillräckligt (+).	Osäkert utfallsmått. Om man skjuter upp total revaskularisering kommer patienten sannolikt att behöva genomgå ytterligare interventioner framöver. Antalet kärlsegment "at risk" skiljer sig därmed mellan grupperna. Ref 2 anger endast kombinationen staged procedure och multivessel-PCI, utan specifikation av antalet individer som genomgår rePCI. Jämförelsen culprit –PCI mot multivessel-PCI kan därför inte anges.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Dödlighet både 30 dagar och långtidsmortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		2 st metaanalyser som domineras av observationsstudier, samt en mindre randomiserad studie.
	Observationsstudie (++)	(++)	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kombination av retrospektiva registerstudier och prospektiva randomiserade studier. Betydligt större andel genomgick enbart culprit-PCI (84%). Vissa skillnader i baslinjekaraktäristika och samtidigt betydande risk för inklusionsbias då de sjukaste patienterna kan snedfördelas i grupperna av flera anledningar. Den randomiserade studien av Wald har trots sin randomisering flera metodologiska svagheter. Dess storlek i kombination med att den avbröts i förtid medför att dess resultat inte ger en entydig bild.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Typ av stent som används har ej angivits.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Kombination av registerstudier och randomiserade studier. Mycket stor heterogenitet avseende studiестorlek.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Primärt utfallsmått var inte detsamma i alla studier. Flera studier hade kombinationsutfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Hjärtinfarkt långtidsuppföljning		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		2 st metaanalyser av dominerande observationsstudier, samt en mindre randomiserad studie.
	Observationsstudie (++)	(++)	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kombination av retrospektiva registerstudier och prospektiva randomiserade studier. Betydligt större andel genomgick enbart culprit-PCI (84%). Vissa skillnader i baslinjekaraktäristika och samtidigt betydande risk för inklusionsbias då de sjukaste patienterna kan snedfördelas i grupperna av flera anledningar. Den randomiserade studien av Wald har trots sin randomisering flera metodologiska svagheter. Dess storlek i kombination med att den avbröts i förtid medför att dess resultat inte ger en entydig bild.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Typ av stent som använts har ej angivits.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av registerstudier

(mellan studier)	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	och randomiserade studier. Mycket stor heterogenitet avseende studiestorlek
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Primärt utfallsmått var inte detsamma i alla studier. Flera studier hade kombinationsutfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Effektmåttet:	Revaskularisering (rePCI)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		2 st metaanalyser av dominerande observationsstudier.
	Observationsstudie (++)	(++)	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Kombination av retrospektiva registerstudier och prospektiva randomiserade studier. Betydligt större andel genomgick enbart
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		

	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		culprit-PCI (84%). Vissa skillnader i baslinjekaraktäristika och samtidigt betydande risk för inklusionsbias då de sjukaste patienterna kan snedfördelas i grupperna av flera anledningar. Risken att behöva genomgå ny kranskärlsintervention är större för patienter med kvarlämnade åtgärdbara stenoser jämfört med patienter med alla kärl åtgärdade. Antalet kärlsegment "at risk" skiljer sig åt och jämförelsen mellan grupperna blir därmed inte korrekt.
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Typ av stent som används har ej angivits.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Blandning av registerstudier och randomiserade studier. Mycket stor heterogenitet avseende studiestorlek.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Primärt utfallsmått var inte detsamma i alla studier. Flera studier hade kombinationsutfallsmått.
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	rePCI är inte utförligt redovisat.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer	Systematisk skillnad mellan behandlingsgrupperna.		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-31 (slutsökning 2015-03-06)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
16.		Multivessel percutaneous coronary intervention[tiab]	48
17.		Multivessel PCI[tiab] OR culprit vessel only[tiab] OR culprit vessel[ti] OR culprit only[tiab]	314
18.		culprit[ti] or multivessel[ti] OR non-culprit[ti]	1768
19.		16-18 (OR)	2015
20.		("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]	144801
21.		(Myocardial Infarction[tiab] OR acute coronary[ti] OR acute myocardial[ti] OR ST-elevation[ti]) NOT medline[sb]	8420
22.		20 or 21	153107
23.		22 AND 19 AND ("Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR ((Percutaneous Coronary Revascularization[tiab] OR PCI[ti]) NOT medline[sb]))	271
24.		Filters activated: Systematic Reviews	11 (7)
25.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	31 (5)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1	MeSH	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	CDSR: 12 DARE: 341 Central: 3545 HTA: 26
2	FT/TI, AB, KW	PCI:ti or "Percutaneous Coronary Revascularization" or "Percutaneous Coronary intervention":ti,ab,kw	CDSR:11 DARE: 265 Central: 3601 HTA: 37
3		1 OR 2	CDSR: 18 DARE: 383 Central: 5459 HTA: 49

4	FT/TI, AB, KW	"Multivessel percutaneous coronary intervention":ti,ab,kw or "Multivessel PCI" or "culprit vessel only" or "culprit only":ti,ab,kw or culprit or multivessel or non-culprit:ti	CDSR: 1 DARE: 23 Central: 188 HTA: 0
5	MeSH	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees	CDSR: 50 DARE: 597 Central: 7806 HTA: 93
6	MeSH	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	CDSR: 6 DARE: 114 Central: 635 HTA: 32
7	FT/TI, AB, KW	"Myocardial Infarction":ti,ab,kw or "acute coronary" or "acute myocardial" or "ST-elevation":ti	CDSR: 141 DARE: 669 Central: 16184 HTA: 130
8		5 OR 6 OR 7	CDSR: 141 DARE: 669 Central: 16338 HTA: 134
9		3 AND 4 AND 8	CDSR: 0 DARE: 7 Central: 85 HTA: 0
10		9 Publication Year from 2013 to 2015	CDSR: 0 DARE: 4 Central: 24 HTA: 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetstilsmarkerade referenserna finns nedspårade.

Rad: A27.06

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt

Åtgärd: Rutinmässig trombaspilation i samband med primär PCI

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Åtgärden har ingen effekt på viktiga effektmått. Åtgärden kan dock vara motiverad i vissa situationer för att tekniskt underlätta genomförandet av PCI.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

PCI är i dag den dominerande behandlingsmetoden vid stopp i hjärtats kranskärl orsakat av en blodpropp (trombos). I de flesta fall när EKG-bilden är förenlig med ST-höjning, finns en blodpropp som täpper igen något av hjärtats blodkärl. Behandling genom att suga ut denna blodpropp (trombaspilation), i kombination med traditionell behandling i form av stentimplantation, har varit föremål för debatt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger rutinmässig trombaspilation i samband med primär PCI

- ingen skillnad i dödlighet under uppföljningstiden på 30 dagar jämfört med enbart primär PCI (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en större randomiserad registerstudie och en metaanalys bestående av flera mindre studier med varierande kvalitet [158, 159].

Saknas någon information i studierna?

Uppföljningen av patienterna var endast 30 dagar och en längre uppföljningstid hade varit önskvärd.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Dödlighet	Kommentar
1	Fröbert et al, 2013 [158]	Randomiserad registerstudie	7 244	K (3 623): I (3 621): Trombaspiration som tilläggsbehandling i samband med primär PCI	HR 0.94 (KI 0.72–1.22)	Randomiserad register studie där tillägg av trombaspiration utvärderas vid ST-höjningsinfarkter med primär PCI-behandling. Mortalitetsbedömningen är efter 30 d.
2	Mongeon et al, 2010 [159]	Metaanalys av 21 studier varav 16 studier utvärderade trombaspiration (enbart)	2 746 från de 9 studier där mortalitet undersöktes	K (1 370): I (1 376): Trombaspiration som tilläggsbehandling i samband med primär PCI	HR 0.58 (KI 0.28–1.22)	Endast studier där en mortalitetsbedömning var angiven är tabellerade (9st).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Dödlighet	7 244 (Ref 1) Randomiserad registerstudie 2 746 (Ref 2): Metaanalys med 9 av 21 originalstudier (de studier där mortalitet undersöktes).	Ref 1: Trombaspiration (103/3621) 2,8 % Standardbehandling med enbart PCI (110/3623) 3,0 % Absolut riskreduktion 0,2 % Ref 2: (Trombaspiration (23/1376) 1,7 % Standardbehandling med PCI bara (37/1370) 2,7 % Absolut riskreduktion 1 %	Ref 1: (3,0-2,8)/3 Relativ riskreduktion 6,7 %	Måttligt starkt (+++)	Inga statistiskt signifikanta skillnader vad gäller mortalitet kunde påvisas.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Dödlighet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	1 st randomiserad studie.
	Observationsstudie (++)		1 st metaanalys.
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Inga av studierna var blindade för patienter eller läkare. En tänkbar inklusionsbias är att de svårast sjuka patienterna inte kom med i studien. Detta kunde noteras i den randomiserade studien där patienter som inte togs in i studien hade en klart högre mortalitet.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Visst avdrag	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	Ingen	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		I metaanalysen finns flera olika studier varav vissa över tio år gamla.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	Viss	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		Studierna i metaanalysen är generellt små med få patienter.
	Vissa problem (ev. avdrag)	Vissa problem	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas	Inte relevant	Inte relevant	

effektstorlek till?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Myocardial Infarction/therapy[MeSH]	58996
2.	FT	ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	6702
3.		1 OR 2	62313
4.	MeSH	"Thrombectomy"[Mesh] AND "Suction" [MeSH]	204
5.	FT	aspiration thrombectomy[tiab] OR thrombus aspiration[tiab]	463
6.		4 OR 5	564
7.		3 AND 6	244
8.		7	57
Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, English			

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Therapy - TH]	CDSR:7 DARE:129 Central:1504 HTA:8
2.	FT	"ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR:3 DARE:84 Central:737 HTA:15
3.		1 OR 2	CDSR:9 DARE:164 Central:1953 HTA:21

4.	MeSH	MeSH descriptor: [Thrombectomy] explode all trees	CDSR:1 DARE:19 Central:79 HTA:6
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Suction] explode all trees	CDSR:16 DARE:39 Central:645 HTA:5
6.	FT	"aspiration thrombectomy" or "thrombus aspiration":ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:1 Central:43 HTA:0
7.		(4 AND 5) OR 6	CDSR:17 DARE:56 Central:719 HTA:11
8.		3 AND 7	CDSR:0 DARE:9 Central:50 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A28.01

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt utan
reperfusionsterapi

Åtgärd: Fondaparinux

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och behandlingen har en god effekt. Alternativa behandlingar saknas och det råder en underbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt utan reperfusionsterapi ger behandling med fondaparinux

- minskad risk för död och hjärtinfarkt (visst vetenskapligt underlag).

I den stora OASIS-6-studien (n = 12 092) studerades behandling med fondaparinux i upp till åtta dagar vid ST-höjningsinfarkt oavsett om reperfusionsterapi gavs eller ej, och i händelse av reperfusionsterapi, oavsett om den gavs som trombolys eller direkt PCI [160]. Hos de 2 867 patienter som inte fick någon reperfusionsterapi var förekomsten av död eller hjärtinfarkt efter 30 dagar (primär endpoint) signifikant lägre hos dem som fått fondaparinux jämfört med dem som fått placebo, 12,2 jämfört med 15,1 procent (hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,98). Förekomsten av blödningsbiverkningar särredovisades inte för denna subgrupp, men det fanns ingen signifikant skillnad i allvarliga blödningar mellan fondaparinux och placebobehandlade totalt sett i studien (inkluderande patienter med trombolysbehandling utan indikation för adjuvant heparinbehandling), 1,4 mot 2,0 procent (hazard ratio 0,68, 95-procentigt konfidensintervall 0,45–1,02).

Vilka studier ingår i granskningen?

Socialstyrelsens bedömning 2015 är att slutsatserna från 2008 kvarstår och att det därför inte finns behov av ny litteratursökning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Rad: A29.01

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Prasugrel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det finns en alternativ åtgärd som fått en högre prioritet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärl så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20 till 30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopido­grel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid ST-höjningshjärtinfarkt minskas risken för iskemiska händelser medan risken ökas något för blödningar. Ett nytt trombocyt­hämmande (blodförtunnande) läkemedel, prasugrel, har jämförts med klopido­grel som tillägg till ASA vid ST-höjningshjärtinfarkt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger behandling med prasugrel som tillägg till ASA

- ingen minskad risk för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- ingen minskad risk för kardiovaskulär död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 2,2 procentenheter för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,75, 95-procentigt konfidensintervall 0,59–0,95) (hög evidensstyrka)
- ingen minskad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 1,2 procentenheter för stentrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel

(hazard ratio 0,58, 95-procentigt konfidensintervall 0,36–0,93) (hög evidensstyrka)

- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med prasugrel jämfört med behandling med klopido­grel innebär ökad risk för allvarlig blödning efter kranskärlsoperation, 18,8 procent jämfört med 2,7 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [161] som utgör en subanalys av en tidigare randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till 15 månader [162]. Subanalysen omfattar totalt 3 534 patienter med ST-höjningsinfarkt och planerad behandling med ballongvidgning. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med prasugrel som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopido­grel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Information saknas om behandling av ST-höjningsinfarkt utan planerad ballongvidgning, samt effekt på icke-procedurrelaterad hjärtinfarkt och avbrott på grund av biverkningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
12.	MeSH, FT	Myocardial Infarction/drug therapy[MeSH] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	26757
13.	FT	(ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel[ti])	3658
14.		(("Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleed-	310

	ing[tiab]) AND 12 AND 13) NOT non ST[ti]	
15.	Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Systematic reviews	13
16.	Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Randomized controlled trial	46

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32
6.		MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.		MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR: 8 DARE: 153 Central: 3560 HTA: 24
8.		(5 AND 6 AND 7) NOT "non ST":ti From 2007 to 2013	CDSR:0 DARE:1 Central: 35 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A29.02

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Ticagrelor som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget kan appliceras på en bred population vilket kan underlätta implementeringen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Förträngningar i hjärtats kranskärl kan leda till blodpropp som plötsligt helt eller delvis täpper till kranskärlat så att blodet inte når fram till hjärtmuskulaturen. Om avstängningen kvarstår mer än 20–30 minuter utvecklas en hjärtinfarkt, vars storlek beror på vilket kärl som drabbats och hur länge avstängningen varar. Behandlingen går därför ut på att i första hand öppna det tilltäppta kärlet och att därefter med blodförtunnande läkemedel förebygga att kärlet täpps igen på nytt.

När det blodförtunnande läkemedlet klopido-rel ges tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) vid akuta koronara syndrom minskas risken för ischemiska händelser medan risken ökar något för blödningar. Ett nytt trombocythämmande (blodförtunnande) läkemedel, ticagrelor, har jämförts med klopido-rel som tillägg till ASA vid ST-höjningshjärtinfarkt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ST-höjningsinfarkt ger behandling med ticagrelor som tillägg till ASA

- ingen minskad risk för död under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido-rel (måttlig evidensstyrka)
- måttligt lägre risk för hjärtinfarkt under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido-rel (hazard ratio 0,80, 95-procentigt konfidensintervall 0,65–0,98) (hög evidensstyrka)

- måttligt ökad risk för stroke under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 1,63, 95-procentigt konfi­densintervall 1,07–2,48) (hög evidensstyrka)
- måttligt lägre risk för stenttrombos under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (hazard ratio 0,66, 95-procentigt konfi­densintervall 0,45–0,95) (hög evidensstyrka)
- ingen ökad risk för allvarlig blödning under uppföljningstiden jämfört med behandling med klopido­grel (måttlig evidensstyrka).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dyspne (andfåddhet) förekommer oftare vid behandling med ticagrelor än klopido­grel, 12,6 procent jämfört med 8,4 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår en studie [163] som utgör en subanalys av en tidigare randomiserad kontrollerad multicenterstudie med en uppföljningstid på upp till 12 månader [112]. Studien omfattar totalt 7 544 patienter med ST-höjningsinfarkt. Personer som nyligen behandlats med trombolys ingick inte i studien. Studien jämför behandling med ticagrelor som tillägg till ASA med standardbehandlingen klopido­grel och ASA. I studien redovisas bland annat resultat för totalmortalitet, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos och allvarliga blödningskomplikationer.

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-06-11 och 2013-07-03. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Personer som nyligen behandlats med trombolys uteslöts från studien. Information saknas om andelen som avbröt behandlingen på grund av biverkan.

Hälsoekonomisk bedömning

Ticagrelor jämfört med klopido­grel vid behandling av ST-höjningsinfarkt är förknippad med en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
12.	MeSH, FT	Myocardial Infarction/drug therapy[MeSH] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	26757
13.	FT	(ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel[ti])	3658

14.	((("Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]) AND 12 AND 13) NOT non ST[ti])	310
15.	Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Systematic reviews	13
16.	Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Randomized controlled trial	46

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: **Cochrane Library** Databasleverantör: **Wiley** Datum: **2013-07-03**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.		ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw	CDSR:1 DARE:47 Central:762 HTA: 32
6.		MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw	CDSR:2352 DARE:2114 Central:55004 HTA:264
7.		MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR: 8 DARE: 153 Central: 3560 HTA: 24
8.		(5 AND 6 AND 7) NOT "non ST":ti From 2007 to 2013	CDSR:0 DARE:1 Central:35 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utelämnas

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**))

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A29.03

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt behandlad med acetylsalicylsyra

Åtgärd: Klopido-rel som tillägg

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men det finns andra alternativ som har bättre effekt vid tillståndet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Tillägg av klopido-rel till acetylsalicylsyra (ASA) under vårdtiden vid ST-höjningsinfarkt har effekt oavsett val av reper-fusionsstrategi (gott vetenskapligt underlag)
- Tillägg av klopido-rel till ASA under de första tre till tolv månaderna minskar risken för hjärtinfarkt, död eller stroke efter en episod av instabil kranskärlssjukdom, men risken för blödningskomplikationer vid långtidsbehandling ökar (gott vetenskapligt underlag).

Klopido-rel verkar genom att hämma trombocyternas ADP-receptorer. I en mycket stor studie (45 852 patienter) jämfördes klopido-rel 75 mg/dag med placebo, som tillägg till ASA under vårdtiden, hos patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt (93 procent hade ST-höjning eller skänkelblock) [164]. Tillägg av klopido-rel minskade förekomsten av död, reinfarkt eller stroke (primär endpoint) under vårdtiden från 10,1 till 9,2 procent (odds ratio 0,91, 95-procentigt konfidensintervall 0,86–0,97). Sjukhusmortaliteten reducerades från 8,1 till 7,5 procent (odds ratio 0,93, 95-procentigt konfidensintervall 0,87–0,99). Ingen ökad förekomst av allvarliga blödnings-förelåg (0,58 mot 0,55 procent).

I en annan studie studerades värdet av tillägg av klopido­grel till ASA jämfört med placebo vid trombolysbehandling av ST-höjningsinfarkt hos 3 491 patienter [165]. Klopido­grel gavs som en bolusdos på 300 mg omedelbart före start av trombolysbehandlingen, följt av 75 mg/dag fram till en krans­kärlsröntgen efter 48–192 timmar. Tillägg av klopido­grel minskade före­komsten av ockluderat infarktrelaterat kärl vid krans­kärlsröntgen, död eller reinfarkt före krans­kärlsröntgen (primär endpoint), från 21,7 till 15,0 procent (odds ratio 0,64, 95-procentigt konfidensintervall 0,53–0,76). Vid 30-dagarsuppföljningen hade tillägg av klopido­grel minskat förekomsten av kar­dio­vaskulär död, reinfarkt eller re-ischemi ledande till omedelbar revaskulari­sering från 14,1 till 11,6 procent ($p = 0,03$). Det förelåg ingen skillnad för kardio­vaskulär död efter 30 dagar (4,4 jämfört med 4,5 procent), inte heller för större blödningar (1,3 jämfört med 1,1 procent).

Det saknas studier som studerat värdet av förbehandling med klopido­grel vid direkt PCI på grund av ST-höjningsinfarkt. Emellertid visade en substudie till Clarity-studien [166] att förbehandling med klopido­grel före planerad PCI, 2–8 dagar efter trombolysbehandling, minskade förekomsten av kardio­vaskulär död, hjärtinfarkt och stroke efter PCI fram till 30-dagarsuppföljningen (justerad odds ratio 0,54, 95-procentigt konfidensinter­vall 0,35–0,85).

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-07-03 och 2013-06-11. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade.

Hälsoekonomisk bedömning

Klopido­grel plus ASA jämfört med endast ASA vid behandling av ST-höjningsinfarkt gav en låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (god hälsoekonomisk evidens).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-11			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
12.	MeSH, FT	Myocardial Infarction/drug therapy[MeSH] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	26757
13.	FT	(ticagrelor[ti] OR AZD 6140[tiab] OR AZD6140[tiab] OR AZD-6140[tiab] OR prasugrel[ti] OR clopidogrel[ti])	3658
14.		((("Hemorrhage"[Mesh] OR Death[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Myocardial infarction[MeSH] OR cardiovascular event*[tiab] OR mortality[tiab] OR death[tiab] OR reinfarct*[tiab] OR stent thrombosis[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR bleeding[tiab]) AND 12 AND 13) NOT non ST[ti])	310
15.		Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Systematic reviews	13
16.		Filters: Publication date from 2007/01/01, English, Randomized controlled trial	46

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-07-03			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
8.		MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR "ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR: 8 DARE: 153 Central: 3560 HTA: 24
9.		((ticagrelor or prasugrel or clopidogrel:ti or "AZD 6140" or AZD6140 or "AZD-6140":ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR "cardiovascular event" or "cardiovascular events" or mortality or death or reinfarct* or "stent thrombosis" or "myocardial infarction" or bleeding:ti,ab,kw) AND 8) NOT "non ST":ti From 2007 to 2013	CDSR:0 DARE:1 Central:35 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A30.01

Tillstånd: ST-höjningsinfarkt där primär PCI inte är tillgänglig inom 120 minuter efter EKG

Åtgärd: Trombolys inom 30 minuter

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och vid ST-höjningsinfarkt bör alla få reperfusion. Generellt är PCI en effektivare reperfusionsbehandling än trombolys. Oavsett typ av reperfusionsbehandling är tid till behandling en av de viktigaste faktorerna för optimal effekt. I de fall valet av PCI innebär att behandlingen fördröjs betydligt kan därför omedelbar trombolysbehandling vara ett bättre alternativ. Om patienterna regelmässigt inte kan erbjudas PCI utan lång fördröjning bör omedelbar behandling med trombolys vara ett tillgängligt alternativ. Möjlighet till snabbt insatt trombolys förutsätter i många fall att trombolysbehandlingen även kan ges prehospitalt, det vill säga i ambulans eller på vårdcentral.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Frågeställningen gäller ST-höjningsinfarkt och behandling med trombolys eller PCI beroende på symtomduration och tid till möjlig reperfusionsbehandling. Det finns evidens för att tid till reperfusion är en viktig prognostisk faktor när det gäller storlek av myocardskada, hjärtsvikt och död [167]. Det finns också evidens för att primär PCI är bättre än trombolys [168]. Detta gäller i synnerhet vid lång symtomduration. Trombolys kan ofta ges med kortare fördröjning efter att diagnosen fastställts med EKG, jämfört med PCI. Nyttan av all reperfusionsbehandling inklusive PCI minskar med tiden från symtomdebut. Det finns evidens för att trombolys är likvärdigt med primär PCI hos patienter med kort symtomduration och minst en timmes fördröjning till PCI [169]. Med ökande PCI-relaterad fördröjning jämfört med omedelbar trombolys minskar den relativa fördelen med PCI. Någonstans bör det finnas en brytpunkt för när PCI blir ett sämre alternativ än omedelbar trombolys.

Efter trombolys utan lyckad reperfusion ska rescue-PCI göras snabbt. Efter trombolys med lyckad reperfusion finns evidens för att kranskärlsröntgen ska göras inom 2–24 timmar [170].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Tid till reperfusion är en viktig faktor vid ST-höjningsinfarkt och med en fördröjning till PCI minskar fördelen med denna metod jämfört med omedel-

bar trombolysbehandling. Det saknas emellertid studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionemetod. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att bedöma effekten av trombolys inom 30 minuter vid ST-höjningsinfarkt där primär PCI inte är tillgänglig inom 120 minuter efter EKG jämfört med att ge primär PCI efter 120 minuter.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för hjärnblödning är 0,5 till 1 procent vid trombolys.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det finns inga studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionemetod. I granskningen ingår tre observationsstudier som i varierande grad är relevanta för modern reperfusionbehandling i Sverige [171-173]. Interventionsgruppen fick primär PCI och kontrollgruppen trombolys inkluderande rescue-PCI och i vissa fall sekundär PCI. Det senare varierar och är ofullständigt beskrivet.

Slutsatserna baseras på 42 430 personer för mortalitet, men på grund av bristen på prospektiva eller randomiserade studier, bekymmersam heterogenitet mellan studierna och oprecis data bedöms det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt.

Saknas någon information i studierna?

Det finns inga studier som prospektivt eller randomiserat jämfört tidsfaktorn i relation till trombolys eller PCI som reperfusionemetod

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Kommentar
1	Stenstrand, 2006 [171]	Observationsstudie	26 205	Trombolys prehospital (n=3 078) eller hospital (n=16 043) PCI (n=784)	1-årsmortalitet Trombolys inom 60 minuter från EKG är jämfört med PCI inom 5 timmar från EKG. Görs PCI tidigare är mortaliteten lägre för denna grupp, görs PCI senare är behandlingen likvärdig eller något sämre än trombolys inom 60 minuter.	Endast i figur
2	Steg, 2003 [172]	Observationsstudie	834	Prehospital trombolys (n=419) Primär PCI (n=421)	30-dagars mortalitet Tid från symptom till randomisering < 120 minuter Trombolys: 2,2 % Primär PCI: 5,7 % Tid från symptom till randomisering > 120 minuter Trombolys: 5,9 % Primär PCI: 3,7 %	Den studie som bäst passar för frågeställningen då den randomiserar mellan trombolys och PCI.
3	Pinto, 2011 [173]	Registerstudie med matchade kontroller	19 012	Trombolys, prehospital eller hospital (n=9 506) PCI (n=9 506)	Mortalitet under sjukhusvistelse Tid från EKG till behandling < 120 minuter Trombolys: 5,5 % PCI: 4,9 % Tid från EKG till behandling 2–6 timmar Trombolys: 7,6 % PCI: 4,1 % Tid från EKG till behandling > 6 timmar Trombolys: 7,3 % PCI: 6,6 %	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	42 430 (3) [171-173]			Otillräckligt (+)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	x	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	-1	
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant		
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+)	
-------------------------------------	---	-------------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Myocardial Infarction/therapy[MeSH]	57297
2.		ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]	5985
3.		1 OR 2	60229
4.	MeSH, FT	((Fibrinolysis/drug effects[MeSH] OR Thrombolytic Therapy[MeSH] OR "Fibrinolytic Agents/therapeutic use"[Mesh]) AND (prehospital[tiab] OR on-site[ti] OR Emergency medical services[MeSH] OR Time Factors[MeSH])) OR prehospital thrombolysis OR (fibrinolytic therapy[ti] AND prehospital[ti]) OR on-site thrombolysis[tiab]	5942
5.		3 and 4	2670 Meta-analyser: 36

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2013-03-26			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 12 DARE: 175 Central: 4269 HTA: 18
2.	FT	"ST-segment elevation" or "ST-elevation" or STEMI:ti	CDSR: 3 DARE: 71 Central: 672 HTA: 15

3.		1 OR 2	CDSR: 13 DARE: 200 Central: 4516 HTA: 30
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fibrinolysis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Thrombolytic Therapy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fibrinolytic Agents] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]	CDSR: 34 DARE: 146 Central: 2927 HTA: 26
5.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Emergency Medical Services] explode all trees OR MeSH descriptor: [Time Factors] explode all trees OR prehospital or on-site:ti,ab,kw	CDSR: 171 DARE: 1019 Central: 45207 HTA: 135
6.	FT	"prehospital thrombolysis" or ("fibrinolytic therapy" and prehospital) or "on-site thrombolysis":ti,ab,kw	CDSR: 0 DARE: 1 Central: 44 HTA: 0
7.		(4 AND 5) OR 6	CDSR: 1 DARE: 17 Central: 624 HTA: 2
8.		3 AND 7	CDSR: 0 DARE: 15 Central: 373 HTA: 2 (ej relevanta)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A31.01

Tillstånd: Kardiellt orsakat hjärtstopp

Åtgärd: Kontrollerad nedkylning till 36 °C

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Nedkylning har betydande positiva effekter på överlevnad och neurologiskt bortfall, men det vetenskapliga underlaget klargör inte vilken måltemperatur som bör användas vid nedkylningen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hos patienter som återfår cirkulation efter hjärtstopp är neurologiska skador huvudorsaken till död och funktionsnedsättning. En väl utförd systematisk översikt har visat att kontrollerad nedkylning till 32–34 °C ger 26 procents minskad risk för död och 55 procents ökad chans till gott neurologiskt utfall jämfört med konventionell intensivvård [174]. Störst nytta såg man hos patienter med ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi som initial rytm och som fick sitt hjärtstopp utanför sjukhus. De metoder för nedkylning som vanligtvis används är tillförsel av kalla vätskor, kyldräcker och täcken med kall luft men även mer invasiva metoder såsom kylning via dialysapparat.

Vid behandling med hypotermi kyla patienten vanligtvis till 32–34 °C under 12–24 timmar. Det finns dock hypoteser om att man kan uppnå samma gynnsamma effekter vid en mindre nedkylning. Därför har en kontrollerad randomiserad studie genomförts där man jämför kontrollerad nedkylning till 33 °C med kontrollerad nedkylning till 36 °C.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kardiellt orsakat hjärtstopp ger kontrollerad nedkylning till 36 °C

- inte sämre effekt på mortalitet jämfört med nedkylning till 33 °C (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- inte sämre effekt på neurologiskt utfall jämfört med nedkylning till 33 °C (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Kända biverkningar vid hypotermi är frossa, arytmier, sepsis, koagulations- och elektrolytrubbningar. Men förekomsten av dessa biverkningar skiljde sig inte mellan gruppen med kontrollerad nedkylning och kontrollgruppen utan nedkylning i den systematiska översikten [174]. Inte heller i den nu grans-

kade studien fann man några signifikanta skillnader avseende biverkningar mellan grupperna med kontrollerad kylning till 36 °C respektive 33 °C förutom en högre frekvens hypokalemi i 33 °C-gruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie av god kvalitet [175]. Slutsatserna baseras på 939 patienter för både mortalitet och neurologiskt utfall.

Patienterna hade förmodad kardiell orsak till hjärtstoppet, som inträffade utanför sjukhus. Resultaten vid subgruppsanalys var liknande oavsett initial rytm, ålder, kön, tid till återkomst av spontan cirkulation samt förekomst av chock vid ankomst till sjukhus. Patienterna behandlades med externa kylmetoder som kyldräcker, kalla vätskor och kalla paket kring bål men även med intravaskulära metoder. Interventionsgruppen hade måltemperatur 33 °C och kontrollgruppen 36 °C. Måltemperaturen skulle hållas i 28 timmar och därefter önskades en temperatur under 37,5 °C fram till 72 timmar efter hjärtstoppet.

Inga säkerställda skillnader syns mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp, vilket kan tyda på att effekten av behandlingen inte blir större vid hypotermibehandling till temperaturer lägre än 36 °C. Innan några säkra slutsatser om optimal måltemperatur kan dras måste dock ytterligare studier utföras.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information kring vilken måltemperatur som ger optimal effekt och hur länge denna temperatur ska eftersträvas. Dessutom saknas information som jämför olika kylmetoder samt data från långtidsöverlevnad och livskvalitet i efterförloppet till behandlingen. Möjliga fördelar med prehospitalt inducerad hypotermi i relation till hypotermi inducerad vid ankomst till sjukhus saknas också men är föremål för aktuell forskning. Framtida forskning föreslås i första hand att utreda optimal måltemperatur, bland annat med fokus på möjligt fördelaktiga effekter av att undvika feberreaktioner i efterförloppet till hjärtstopp.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Mortalitet	Allvarligt neurologiskt utfall	Kommentar
2	Nielsen et al, 2013 [175]	RCT	939	I1: Måltemperatur 36°C i 28 h. I2: Måltemperatur 33°C i 28 h	I1: 48%. I2: 50%. Hazard ratio med temp 33°C 1,06 (95% KI 0,89–1,28, p=0,51).	I1: 52%. I2: 54%. (Hazard ratio med temp 33°C 1,02 (95% KI 0,88–1,16, p=0,78)	Uppföljningstiden för mortalitet var så länge som studien pågick och i medeltal 256 dagar. Gott neurologiskt utfall avser uppföljning vid 180 dagar.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (I1–I2)	Relativ effekt/riskreduktion ((I1–I2)/I1)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Mortalitet	939 (1), [175]	-2 %	-4 %	Måttligt starkt (+++)	
Allvarligt neurologiskt utfall	939 (1), [175]	-2%	-4 %	Måttligt starkt (+++)	Sekundär endpoint

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	Studien bedöms vara av god kvalitet.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Bara en RCT (som inte är jättestor).
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Inte relevant	X	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Effektmåttet:	Allvarligt neurologiskt bortfall		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	RCT
	Observationsstudie (++)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Studiekvalitet (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)	X	Studien bedöms vara av god kvalitet.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		Bara en RCT (som inte är jättestor).
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-1	
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiens	Inte relevant	X	

effektstorlek till uppgradering (stor–mycket stor effekt (RR< 0,5 > 2)?	Ja (+1 eller +2)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otilräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-01-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Heart Arrest"[Mesh]	30937
2.	FT	cardiopulmonary resuscitation[ti] OR heart arrest[ti] OR cardiac arrest[ti]	11698
3.		1 OR 2	34336
4.	MeSH	Hypothermia, Induced[MeSH]	15704
5.	FT	Therapeutic hypothermia[tiab] OR hypothermia[ti] OR cooling[tiab]	36910
6.		4 OR 5	44383
7.		3 AND 6	1681
8.		7 Filters: Meta-Analysis	8
9.		7 Filters: Randomized Controlled Trial	36

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-01-29			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Heart Arrest] explode all trees	CDSR: 5 DARE: 75 Central: 855 HTA: 30
2.	FT	"Cardiopulmonary resuscitation" or "heart arrest" or "cardiac arrest":ti,ab,kw	CDSR: 20 DARE: 53 Central: 1647 HTA: 22
3.		1 OR 2	CDSR:20 DARE: 85 Central: 1989 HTA: 35
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Hypothermia, Induced] explode all trees	CDSR: 9 DARE: 24 Central: 586 HTA: 16
5.	FT	"Therapeutic hypothermia" or cooling:ti,ab,kw or hypothermia:ti	CDSR: 27 DARE: 26 Central: 1611 HTA: 22
6.		4 OR 5	CDSR: 27 DARE: 29 Central: 1903 HTA: 22
7.		3 AND 6	CDSR: 3 DARE: 8 Central: 143 HTA: 6
8.		"Cardiopulmonary resuscitation" or "heart arrest" or "cardiac arrest":ti	CDSR: 8 DARE: 34 Central: 431 HTA: 16
9.		1 OR 8	CDSR: 10 DARE: 82 Central: 1047 HTA: 33
10.		6 AND 9	CDSR: 1 DARE: 8 Central: 40 HTA: 6

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A31.02

Tillstånd: Hjärtstopp

Åtgärd: Mekanisk hjärt-lungräddning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad men åtgärden har inte bättre effekt än manuell hjärt-lungräddning. Åtgärden har betydelse för ambulans-sjukvården och det finns arbetsmiljöaspekter eftersom det är både svårt och delvis farligt att utföra manuella hjärtkompressioner under färd, ofta i hög fart.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Plötsligt och oväntat hjärtstopp är en av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. Tillståndet har fortfarande en mycket dålig prognos trots allmänhetens förbättrade kunskaper i hjärt-lungräddning och spridning av defibrillatorer i samhället. Traditionell hjärt-lungräddning innefattar manuella bröstkompressioner men där har apparater för mekaniska kompressioner utvecklats som alternativ. Huvudsakligen används två tekniker, dels ett system som komprimerar bröstkorgen med en tryckluftsdriven kolv som fästs på framsidan av patienten (exempelvis LUCAS), dels finns system med ett band som fästs runt bröstkorgen och som därefter komprimerar bröstkorgen (exempelvis AutoPulse). Som fördelar med mekaniska kompressioner framförs förbättrad kompressionskvalitet mätt med endtidal koldioxid, bättre kompressionsmöjligheter under transport och möjlighet med defibrillering under pågående kompressioner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtstopp har mekanisk hjärt-lungräddning

- ingen effekt på överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion jämfört med manuell hjärt-lungräddning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på överlevnad vid fyra timmar jämfört med manuell hjärt-lungräddning (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Inga subgruppsanalyser är utförda i de inkluderade studierna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Antalet patienter som drabbats av biverkningar har i studierna varit lågt och ej signifikant skiljt sig gentemot kontrollgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt och en randomiserad kontrollerad studie. Slutsatserna baseras på 3 356 personer för effektmåttet överlevnad till utskrivning med god neurologisk funktion och 3 356 personer för fyra timmars överlevnad.

I studien av Rubertsson et al [176] inkluderades prehospitla icke-traumatiska hjärtstopp hos vuxna som ej var gravida. Interventionsgruppen fick i denna studie behandling med bröstkompressionssystemet LUCAS. De mekaniska kompressionerna skedde i treminuterscykler. Defibrilleringen skedde 90 sekunder in i cykeln. Hjärtrytmen kontrollerades efter varje treminuterscykel. Patienter som randomiserades till manuell hjärt-lungräddning behandlades enligt gängse riktlinjer. Detta protokoll ledde till att interventionsgruppen defibrillerades i genomsnitt 1,5 minuter senare jämfört med kontrollgruppen.

I den systematiska översikten av Brooks et al [177] ingår fyra randomiserade kontrollerade studier där en studie hade 767 deltagare och de övriga var små studier med som mest 50 deltagare. I den stora studien med 767 deltagare fick patienterna i interventionsgruppen behandling med bröstkompressionssystemet AutoPulse [178]. I övriga studier användes olika system med mekanisk pistong eller med en pneumatisk väst som komprimerade bröstkor-gen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som jämför olika bröstkompressionssystem varför resultat inte helt kan generaliseras till att gälla alla system.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion	Överlevnad vid 4 timmar	Kommentar
1	Ruberts-son et al, 2014 [176]	RCT	2 589	K (1 289): Manuell HLR I (1 300): Mekanisk HLR med LUCAS	K: 100/1 289. I: 108/1 300. p=0,61	Överlevnad vid 4 h – K: 305/1 289. I: 307/1 300. p>0,99.	Primärt utfallsmått i studien var överlevnad efter fyra timmar.
2	Brooks et al, 2011 [177]	SÖ inkl 4 RCT	868	K (426): Manuell HLR. I (442): Mekanisk HLR.	K: 28/373. I: 12/394. Risk Ratio 0,41 (95% CI 0,21–0,79)	K: 92/373. I: 104/394. p=0,62.	Endast en studie i SÖn rapporterade överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion. Denna studie avbröts i förtid pga ökad mortalitet i interventionsgruppen. Övriga studier var mycket små och med metodologiska svagheter.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammansättning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion	3 356 pat (2 originalstudier, Rubertsson 2013 [176] samt Hallstrom 2006, refererad i SÖn av Brooks [177]).	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna.		Måttligt starkt (+++)	
Överlevnad vid 4 h	3 356 pat (2 originalstudier, Rubertsson 2013 [176] samt Hallstrom 2006, refererad i SÖn av Brooks [177]).	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna.		Måttligt starkt (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Överlevnad vid utskrivning med god neurologisk funktion		
Design	Alternativ	Utgångs- värde	Kommentar
Studiedesign	RCT	++++	2 originalstudier
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Studien av Rubertsson bedöms vara av god kvalitet men med potentiell behandlingsbias då man förutom mekanisk HLR använde ett annorlunda schema för HLR och defibrillering. I studien som refererats i SÖn finns metodologiska svagheter.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Osäkerhet huruvida effekt av en tillverkares modell kan generaliseras att gälla alla.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Viss	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ej testat statistiskt. Viss skillnad i resultat mellan Rubertsson och Hallstrom vilket kan förklaras i skillnader i studiedesign.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Bägge studierna sponsrades av tillverkarna som dock inte ska haft inflytande över genomförande eller presentation.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	Ja	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Effektmåttet:	Överlevnad vid 4 timmar		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2 originalstudier
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		Studien av Rubertsson bedöms vara av god kvalitet men med potentiell behandlingsbias då man förutom mekanisk HLR använde ett annorlunda schema för HLR och defibrillering. I studien som refererats i SÖn finns metodologiska svagheter.
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	Vissa	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)		Osäkerhet huruvida effekt av en tillverkares modell kan generaliseras att gälla alla.
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)	Viss	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Ej testat statistiskt men små skillnader mellan studierna.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	Inga problem	Bägge studierna sponsrades av tillverkarna som dock inte ska haft inflytande över genomförande eller presentation.
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	Ja	
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	Inte relevant	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Måttligt starkt (+++)	
-------------------------------------	---	-----------------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130207, 131202			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
2013-02-07			
17.		"Heart Arrest"[Mesh]	31010
18.		(Cardiac Arrest[tiab] OR heart stop[tiab] OR Cardiopulmonary Arrest[tiab] OR heart arrest[tiab]) NOT medline[sb]	1664
19.		17 OR 18	32649
20.		"Resuscitation/instrumentation"[Mesh]	4383
21.		(resuscitations[tiab] OR cardiac massage[tiab] OR heart massage[tiab] OR device[tiab]) NOT medline[sb]	20825
22.		20 OR 21	25208
23.		19 AND 22	9788
24.		Filters activated: Systematic Reviews	37
25.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	53
2013-12-02 (något modifierad)			
26.		(resuscitation*[tiab] OR cardiac massage[tiab] OR heart massage[tiab] OR device[tiab]) NOT medline[sb]	27550
27.		20 OR 26	32042
28.		randomi*[ti]	98463
29.		19 AND 27 AND 28	26
30.		19 AND 27	58
31.		Filters: Randomized Controlled Trial, English Filters: Meta-Analysis, English	3
32.		29 OR 30 OR 31	73

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-12-02			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Heart Arrest] explode all trees	CDSR:7 DARE:107 Central:881 HTA:33
2.	FT	"cardiac arrest" or "heart stop" or "cardiopulmonary arrest" or "heart arrest":ti,ab,kw	CDSR:8 DARE:44 Central:310 HTA:16
3.		1 OR 2	CDSR:23 DARE:115 Central:1830 HTA:35
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Resuscitation] explode all trees and with qualifiers: [Instrumentation - IS]	CDSR:3 DARE:8 Central:292 HTA:2
5.	FT	resuscitation* or "cardiac massage" or "heart massage" or device:ti	CDSR:62 DARE:141 Central:3319 HTA:199
6.		4 OR 5	CDSR:63 DARE:147 Central:3532 HTA:199
7.		3 AND 6	CDSR:4 DARE:14 Central:187 HTA:6

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: A32.01

Tillstånd: Hjärtstopp och ST-höjning eller stark klinisk misstanke om akut kranskärlsocklusion

Åtgärd: Tidig kranskärlsröntgen för möjlighet till PCI

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och effekten av åtgärden är mycket stor.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hjärtstopp är ett mycket allvarligt tillstånd förenat med hög mortalitet och morbiditet. En stor andel av hjärtstoppen har kardiellt ursprung. I en rapport ifrån German Resuscitation Registry bedömdes 66 procent av de personer som drabbats av hjärtstopp utanför sjukhus, och överlevt till ankomst till sjukhus, ha kardiell genes [179].

Vid ST-höjningsinfarkt föreligger ett ockluderat kranskärl lika ofta oavsett om personen också drabbats av hjärtstopp eller ej och PCI kan genomföra med lyckat resultat ungefär lika ofta oavsett om personen drabbats av hjärtstopp eller ej [180-182]. Personer med hjärtstopp har oftare kardiogen chock och sämre prognos, men hos de som överlever är prognosen likartad med patienter med ST-höjning utan hjärtstopp [183]. Även utan ST-höjning har en betydande andel av hjärtstoppspatienterna ett ockluderat kärl (20–50 procent) vilket gör ST-höjning till en bristfällig markör för att identifiera personer med ett ockluderat kärl [182, 184, 185]. Bröstsmärta före hjärtstopp [182] liksom ventrikulär arytmi [186] ökar sannolikheten för kranskärlssjukdom. Men även i en bred hjärtstoppspopulation ”utan uppenbar icke-kardiell orsak”, där endast 31 procent hade ST-höjning och 68 procent ventrikulär takykardi eller kammarflimmer (VT/VF) som initial rytm, konstaterades 70 procent ha en eller fler signifikanta stenoser vid kranskärlsröntgen och hos 41 procent kunde en lyckad PCI utföras [187].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid hjärtstopp och ST-höjning eller stark klinisk misstanke om akut kranskärlsocklusion ger tidig kranskärlsröntgen för möjlighet till PCI

- en positiv effekt (odds ratio 1,4–3,9) på överlevnad jämfört med senare kranskärlsröntgen eller ingen kranskärlsröntgen (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Akut kranskärlsröntgen och PCI hos dessa svårt sjuka personer kan orsaka oönskade bieffekter, till exempel blödningskomplikationer. En studie redovisar blödningskomplikationer men fann ingen ökad risk i gruppen som fick tidig kranskärlsröntgen jämfört med gruppen som fick senare kranskärlsröntgen.

En annan möjlig bieffekt är njursvikt till följd av kontrastbelastning vilket är bristfälligt redovisat i de granskade studierna. Teoretiskt sett skulle kylbehandling kunna fördröjas till följd av tidig kranskärlsröntgen. I en studie där medvetlösa personer inkluderades [188] sågs dock ingen signifikant fördröjning av tid till måltemperatur vid kylning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra observationsstudier. Slutsatserna baseras på 1 444 personer för överlevnad

De studier där man haft en strategi med rutinmässig kranskärlsröntgen är inte medtagna. De ganska få observationella studier som genom statistiska metoder försöker att justera för de stora skillnader som finns mellan jämförelsegrupperna redovisas nedan [179, 188-190].

Gräsner och medarbetare inkluderade 584 personer med hjärtstopp utanför sjukhus där 26 procent behandlades med PCI. Efter multivariat justering var PCI inom 24 timmar associerad med ökad 24-timmarsöverlevnad (odds ratio 3,88, 95-procentigt konfidensintervall 2,11–7,13) [179].

Reynolds och medarbetare inkluderade 241 personer varav 40 procent kranskärlsröntgades under de första 24 timmarna. Primärt utfallsmått, utskrivna levande till hemmet eller till akut rehabilitering, förekom oftare i gruppen med tidig kranskärlsröntgen, 54,2 procent jämfört med 24,8 procent i gruppen som inte kranskärlsröntgades inom 24 timmar, $p < 0,0001$. Även efter justering med propensity score var tidig kranskärlsröntgen associerad med bättre prognos (odds ratio 2,16, 95-procentigt konfidensintervall 1,12–4,19, $p < 0,02$) [189].

Hollenbeck och medarbetare rapporterade 269 personer med hjärtstopp utanför sjukhus, orsakad av ventrikulär arytmi, som var medvetlösa vid ankomst till sjukhus. Tidig kranskärlsröntgen (inom 24 timmar) utfördes hos 45 procent och jämfördes med senare kranskärlsröntgen eller ingen kranskärlsröntgen. Personer som behandlades med tidig kranskärlsröntgen hade högre sannolikhet att bli utskrivna levande, 66 procent jämfört med 49 procent, $p = 0,017$. Efter multivariat justering kvarstod tidig kranskärlsröntgen som en oberoende prediktor för minskad mortalitet (odds ratio 0,35, 95-procentigt konfidensintervall 0,18–0,70) [188].

Slutligen redovisade Weiser och medarbetare 249 personer med hjärtstopp utanför sjukhus och ST-höjning. Av dessa gick 79 procent direkt till kranskärlsröntgen (93 procent av de kranskärlsröntgade behandlades med PCI). Överlevnad 30 dagar med bra neurologisk status konstaterades hos 60 procent som gjort PCI jämfört med 42 procent hos de som inte utretts med kranskärlsröntgen. Ojusterat odds ratio 2,52 (95-procentigt konfidensintervall 1,42–4,48) men efter justering för andra faktorer som också påverkar mortali-

tet var skillnaden inte längre statistiskt signifikant (odds ratio 1,40, 95-procentigt konfidensintervall 0,53–3,70) [190].

Den absoluta effekten på överlevnad, ej justerad för de stora skillnader som finns mellan jämförelsegrupperna, redovisas i tre studier och är 17–29 procentenheter.

Saknas någon information i studierna?

Det finns inga randomiserade studier som jämför tidig, sen eller ingen kranskärlsröntgen vid hjärtstopp. Det finns inte heller någon systematisk översikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Mortalitet	Kommentar
1	Gräsner 2011 [179]	Observationell	584	K: Ej PCI inom 24 h (n=430) I: PCI inom 24 h (n=154)	Korrigerad 24 tim överlevnad: OR 3,88 (95 % KI 2,11–7,13)	
2	Reynolds 2009 [189]	Observationell	242	K: Ej angio inom 24 h (n=430) I: Angio inom 24 h (n=154)	Primärt utfallsmått: Utskriven levande till hemmet eller till akut rehabilitering (Good clinical outcome): K=24,8 % I= 54,2 % p<0,0001 Propensity score justerad OR 2,16 (95 % KI, 1,12–4,19)	
3	Wieser 2013 [190]	Observationell	249	K: Ej angiografi I: PCI utförd (inom 120 min för 78 %)	Primärt utfallsmått: 30 d överlevnad med gott neurologiskt status (CPC 1 / 2) K: 42 % I: 60 %, p<0,018 blev 2,52 (95% KI, 1,42–4,48) Efter justering: OR 1,40 (95 % KI; 0,53–3,70).	
4	Hollenbeck 2014 [188]	Observationell	269	K: Ej angio inom 24 tim I: Angio inom 24 tim	Primärt utfallsmått: Utskriven levande K: 49 % vs I: 66 %, p=0,017. Efter multivariat justering kvarstod tidig angio som en oberoende prediktor för död (OR 0,35, 95 % KI, 0,18–0,70).	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Kommentar
Överlevnad (justerat)	1344, [179, 188-190]		OR 1,4–3,9 (för konfidensintervall se respektive studie i tabell 1)	Begränsat (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Mortalitet (justerad)		
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Risk för bias (selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias)	Inga begränsningar (inget avdrag)		
	Vissa begränsningar (ev. avdrag)	x	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Bristande överförbarhet (Är resultaten överförbara till svenska förhållanden?)	Ingen osäkerhet (inget avdrag)	x	
	Viss osäkerhet (ev. avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Heterogenitet (mellan studier)	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	x	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data (vida KI, innefattar både en väsentlig effekt och ingen effekt)	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- eller rapporteringsbias	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Medför studiernas effektstorlek till uppgradering?	Inte relevant	x	
	Ja (+1 eller +2)		

Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat (++)	
-------------------------------------	---	----------------	--

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-12			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	Heart Arrest[Majr] OR cardiac arrest[ti] OR heart arrest[ti]	22884
2.	MeSH, FT	((Myocardial Infarction[MeSH] OR ST-segment elevation[ti] OR ST-elevation[ti] OR STEMI[ti]) NOT non ST[tiab])	139634
3.	MeSH, FT	("Coronary Angiography"[MeSH] OR early[ti] OR early strategy[tiab] OR coronary angiograph*[tiab] OR early invasive[tiab] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR percutaneous coronary interventions[tiab] OR PCI[tiab] OR angioplast*[tiab])	303417
4.		1 AND 2 AND 3	202

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2013-06-12			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Heart Arrest] explode all trees OR "heart arrest" or "cardiac arrest":ti	CDSR:13 DARE:92 Central:954 HTA:34
2.	MeSH, FT	MeSH descriptor: [Coronary Angiography] explode all trees OR MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees OR "early strategy" or "coronary angiography" or "coronary angiographic" or "early invasive" or "percutaneous coronary interventions" or PCI or angioplast*:ti,ab,kw or early:ti	CDSR:198 DARE:803 Central:20258 HTA: 398

3.	MeSH, FT	Myocardial Infarction[MeSH] explode all trees OR "ST-segment elevation" OR "ST-elevation" OR STEMI:ti	CDSR:43 DARE:477 Central:7754 HTA:87
4.	FT	"non ST":ti	CDSR:2 DARE:15 Central:219 HTA:7
5.		3 NOT 4	CDSR:84 DARE:462 Central:7535 HTA:80
6.		1 AND 2	CDSR: 1 DARE: 1 Central:66 HTA: 1
7.		1 AND 2 AND 5	CDSR:0 DARE:0 Central: 48 HTA:0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Rad: A33.01

Tillstånd: Aterosklerotisk kärlsjukdom hos patienter med ytterligare en eller flera riskfaktorer, men utan hjärtsvikt

Åtgärd: ACE-hämmare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad. Effekten av åtgärden är väldokumenterad för viktiga utfallsmått.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Behandling med ACE-hämmare i sekundärpreventivt syfte till patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom och ytterligare en eller flera riskfaktorer, men utan hjärtsvikt, minskar signifikant risken för död och återinsjuknande i kranskärlssjukdom (evidensstyrka 1).

Med ytterligare riskfaktorer avses diabetes, hypertoni, njursjukdom (CKD) och perifer kärlsjukdom.

I samtliga studier föreligger det en ökad förekomst av biverkningar i behandlingsgruppen, såsom hosta, yrsel, hypotension och hyperkalemi.

Det finns en systematisk översikt med en metaanalys av totalt sju randomiserade studier som studerar behandling med ACE-hämmare i sekundärpreventivt syfte. Studiens målgrupp var patienter med kranskärlssjukdom, eller hög risk för sådan, men utan klinisk hjärtsvikt. Denna metaanalys visar att behandling med ACE-hämmare till patienter med känd kranskärlssjukdom och utan klinisk hjärtsvikt signifikant minskar mortalitet (odds ratio 0,86, 95-procentigt konfidensintervall 0,79–0,95), kardiovaskulär mortalitet (odds ratio 0,81, 95-procentigt konfidensintervall 0,73–0,90), hjärtinfarkt (odds ratio 0,82, 95-procentigt konfidensintervall 0,75–0,89) och stroke (odds ratio 0,77, 95-procentigt konfidensintervall 0,66–0,88) [191].

I HOPE-studien sågs att 10 mg ramipril i 4,7 år signifikant minskade den primära effektvariabeln kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos patienter med antingen en känd vaskulär sjukdom eller diabetes plus ytterligare en riskfaktor, jämfört med placebo (risk ratio 0,78, 95-procentigt konfidensintervall 0,70–0,86) [192].

I EUROPA-studien medförde behandling med 8 mg perindopril under i genomsnitt fyra år en signifikant reduktion av den kombinerade effektvariabeln kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och hjärtstopp, jämfört med placebo

(relativ riskreduktion 20 procent, 95-procentigt konfidensintervall 9–29 procent) hos patienter med känd kranskärslsjukdom [193].

Till skillnad från i ovanstående studier sågs i PEACE-studien ingen signifikant riskreduktion vid behandling med trandolapril 4 mg/dag till patienter med känd kranskärslsjukdom under 4,8 år jämfört med placebo (hazard ratio 0,96, 95-procentigt konfidensintervall 0,88–1,06) [194].

Vilka studier ingår i granskningen?

En uppdaterad litteratursökning gjordes 2013-02-07 och 2013-03-06. Socialstyrelsens bedömning är dock att slutsatserna är oförändrade. Den nya litteraturen [195] är tillagd i referenslistan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 130207			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		"Arteriosclerosis"[Mesh]	120575
2.		(arterioscleroses[tiab] OR arteriosclerosis[tiab] arteriosclerosis[tiab]) NOT medline[sb]	708
3.		1 OR 2	121174
4.		"Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" [Pharmacological Action]	39211
5.		(ACE inhibitors[tiab] OR •Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors[tiab]) NOT medline[sb]	917
6.		4 OR 5	40128
7.		3 AND 6	946
8.		Filters activated: Systematic Reviews	42
9.		Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2000/01/01; English	89

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-03-06			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Arteriosclerosis] explode all trees	4641
2.		arteriosclerosis or arterioscleroses:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1278
3.		#1 and #2	4838
4.		MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	3532
5.		"ACE inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2349
6.		"Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4836
7.		#4 or #5 or #6	5783
8.		#3 and #7	
9.		CDSR	1
10.		DARE	4
11.		Central	112

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Referenser

1. Waugh, N, Black, C, Walker, S, McIntyre, L, Cummins, E, Hillis, G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. Health Technol Assess. 2006; 10(39):iii-iv, ix-x, 1-41.
2. Rozanski, A, Gransar, H, Shaw, LJ, Kim, J, Miranda-Peats, L, Wong, ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(15):1622-32.
3. Budoff, MJ, Mohlenkamp, S, McClelland, R, Delaney, JA, Bauer, M, Jockel, HK, et al. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of

- Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013; 7(3):182-91.
4. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCAI/ SCCT/ SCMR/ STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
 5. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949-3003.
 6. Greenland, P, Bonow, RO, Brundage, BH, Budoff, MJ, Eisenberg, MJ, Grundy, SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007; 115(3):402-26.
 7. Nasir, K, Shaw, LJ, Budoff, MJ, Ridker, PM, Pena, JM. Coronary artery calcium scanning should be used for primary prevention: pros and cons. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(1):111-8.
 8. Genders, TS, Steyerberg, EW, Hunink, MG, Nieman, K, Galema, TW, Mollet, NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344:e3485.
 9. Sun, Z, Ng, KH. Prospective versus retrospective ECG-gated multislice CT coronary angiography: a systematic review of radiation dose and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2012; 81(2):e94-100.
 10. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991; 11(2):88-94.
 11. Gueret, P, Deux, JF, Bonello, L, Sarrazin, A, Tron, C, Christiaens, L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4):471-8.
 12. Li, M, Du, XM, Jin, ZT, Peng, ZH, Ding, J, Li, L. The Diagnostic Performance of Coronary Artery Angiography with 64-MSCT and Post 64-MSCT: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84937.
 13. Mark, DB, Berman, DS, Budoff, MJ, Carr, JJ, Gerber, TC, Hecht, HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of

- the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(23):2663-99.
14. Takx, RA, Blomberg, BA, El Aidi, H, Habets, J, de Jong, PA, Nagel, E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(1).
 15. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
 16. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(23):2999-3054.
 17. Dedic, A, Genders, TS, Nieman, K, Hunink, MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200(1):W26-38.
 18. Hulten, E, Villines, TC, Cheezum, MK, Berman, DS, Dunning, A, Achenbach, S, et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4):479-85.
 19. Linde, JJ, Kofoed, KF, Sogaard, M, Kelbaek, H, Jensen, GB, Nielsen, WB, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHest pain (CATCH). *Int J Cardiol*. 2013; 168(6):5257-62.
 20. Hulten, E, Pickett, C, Bittencourt, MS, Villines, TC, Petrillo, S, Di Carli, MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(8):880-92.
 21. Hulten, EA, Carbonaro, S, Petrillo, SP, Mitchell, JD, Villines, TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(10):1237-47.
 22. Carlsson, M, Persson, A. Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom. SBU ALERT-rapport 2011; nr 2011-03.

23. 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.
24. Tonino, PA, Fearon, WF, De Bruyne, B, Oldroyd, KG, Leesar, MA, Ver Lee, PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(25):2816-21.
25. Yusuf, S, Zucker, D, Peduzzi, P, Fisher, LD, Takaro, T, Kennedy, JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994; 344(8922):563-70.
26. Mancini, GB, Hartigan, PM, Bates, ER, Chaitman, BR, Sedlis, SP, Maron, DJ, et al. Prognostic importance of coronary anatomy and left ventricular ejection fraction despite optimal therapy: assessment of residual risk in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial. *Am Heart J.* 2013; 166(3):481-7.
27. Shaw, LJ, Hachamovitch, R, Berman, DS, Marwick, TH, Lauer, MS, Heller, GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3):661-9.
28. Rai, M, Baker, WL, Parker, MW, Heller, GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol.* 2012; 110(8):1092-9.
29. Parker, MW, Iskandar, A, Limone, B, Perugini, A, Kim, H, Jones, C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(6):700-7.
30. Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ, Mancini, GB, Hayes, SW, Hartigan, PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117(10):1283-91.
31. Edenbrandt, L, Ohlsson, M, Tragardh, E. Prognosis of patients without perfusion defects with and without rest study in myocardial perfusion scintigraphy. *EJNMMI Res.* 2013; 3(1):58.
32. Hachamovitch, R, Rozanski, A, Shaw, LJ, Stone, GW, Thomson, LE, Friedman, JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011; 32(8):1012-24.
33. Mahajan, N, Polavaram, L, Vankayala, H, Ference, B, Wang, Y, Ager, J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart.* 2010; 96(12):956-66.

34. Hachamovitch, R, Hayes, S, Friedman, JD, Cohen, I, Shaw, LJ, Germano, G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(8):1329-40.
35. Metz, LD, Beattie, M, Hom, R, Redberg, RF, Grady, D, Fleischmann, KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(2):227-37.
36. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35(37):2541-619.
37. Fihn, SD, Gardin, JM, Abrams, J, Berra, K, Blankenship, JC, Dallas, AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012; 126(25):e354-471.
38. Pellikka, PA, Nagueh, SF, Elhendy, AA, Kuehl, CA, Sawada, SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(9):1021-41.
39. Noguchi, Y, Nagata-Kobayashi, S, Stahl, JE, Wong, JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005; 21(2-3):189-207.
40. Marwick, TH, Case, C, Sawada, S, Rimmerman, C, Brenneman, P, Kovacs, R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(3):754-60.
41. Perk, J, De Backer, G, Gohlke, H, Graham, I, Reiner, Z, Verschuren, M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13):1635-701.
42. Kotseva, K, Wood, D, De Backer, G, De Bacquer, D, Pyorala, K, Keil, U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology.* 2009; 16(2):121-37.

43. de Waure, C, Lauret, GJ, Ricciardi, W, Ferket, B, Tejjink, J, Spronk, S, et al. Lifestyle interventions in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2013; 45(2):207-16.
44. Whalley, B, Rees, K, Davies, P, Bennett, P, Ebrahim, S, Liu, Z, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (8):CD002902.
45. Gulliksson, M, Burell, G, Vessby, B, Lundin, L, Toss, H, Svardsudd, K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med.* 2011; 171(2):134-40.
46. Orth-Gomer, K, Schneiderman, N, Wang, HX, Walldin, C, Blom, M, Jernberg, T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2(1):25-32.
47. Heran, BS, Chen, JM, Ebrahim, S, Moxham, T, Oldridge, N, Rees, K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (7):CD001800.
48. Marzolini, S, Oh, PI, Brooks, D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis (Structured abstract). *European Journal of Preventive Cardiology*; 2012. s. 81-94.
49. Sandercock, GR, Cardoso, F, Almodhy, M, Pepera, G. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. *Heart.* 2012.
50. Critchley, JA, Capewell, S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003; 290(1):86-97.
51. Thombs, BD, Bass, EB, Ford, DE, Stewart, KJ, Tsilidis, KK, Patel, U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *Journal of general internal medicine.* 2006; 21(1):30-8.
52. Thombs, BD, Roseman, M, Coyne, JC, de Jonge, P, Delisle, VC, Arthurs, E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(1):e52654.
53. Rutledge, T, Reis, VA, Linke, SE, Greenberg, BH, Mills, PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(8):1527-37.
54. Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, M, Mock, J, Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry.* 1961; 4:561-71.
55. Bjelland, I, Dahl, AA, Haug, TT, Neckelmann, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research.* 2002; 52(2):69-77.
56. Stafford, L, Berk, M, Jackson, HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. *General hospital psychiatry.* 2007; 29(5):417-24.

57. Koertge, J, Janszky, I, Sundin, O, Blom, M, Georgiades, A, Laszlo, KD, et al. Effects of a stress management program on vital exhaustion and depression in women with coronary heart disease: a randomized controlled intervention study. *J Intern Med.* 2008; 263(3):281-93.
58. Thombs, BD, Roseman, M, Coyne, JC, Jonge, P, Delisle, VC, Arthurs, E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*; 2013. s. e52654.
59. Whooley, MA, de Jonge, P, Vittinghoff, E, Otte, C, Moos, R, Carney, RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2008; 300(20):2379-88.
60. Meijer, A, Conradi, HJ, Bos, EH, Thombs, BD, van Melle, JP, de Jonge, P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General hospital psychiatry.* 2011; 33(3):203-16.
61. Davidson, KW, Burg, MM, Kronish, IM, Shimbo, D, Dettenborn, L, Mehran, R, et al. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Archives of general psychiatry.* 2010; 67(5):480-8.
62. van Melle, JP, de Jonge, P, Spijkerman, TA, Tijssen, JG, Ormel, J, van Veldhuisen, DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004; 66(6):814-22.
63. O'Neil, A, Sanderson, K, Oldenburg, B, Taylor, CB. Impact of depression treatment on mental and physical health-related quality of life of cardiac patients: a meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31(3):146-56.
64. Pizzi, C, Rutjes, AW, Costa, GM, Fontana, F, Mezzetti, A, Manzoli, L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107(7):972-9.
65. Rutledge, T, Redwine, LS, Linke, SE, Mills, PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2013; 75(4):335-49.
66. Jun, M, Foote, C, Lv, J, Neal, B, Patel, A, Nicholls, SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9729):1875-84.
67. Baigent, C, Keech, A, Kearney, PM, Blackwell, L, Buck, G, Pollicino, C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366(9493):1267-78.
68. Cannon, CP, Blazing, MA, Giugliano, RP, McCagg, A, White, JA, Theroux, P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97.
69. Ginsberg, HN, Elam, MB, Lovato, LC, Crouse, JR, 3rd, Leiter, LA, Linz, P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17):1563-74.

70. Collet, JP, Cuisset, T, Range, G, Cayla, G, Elhadad, S, Pouillot, C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22):2100-9.
71. Price, MJ, Berger, PB, Teirstein, PS, Tanguay, JF, Angiolillo, DJ, Spriggs, D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305(11):1097-105.
72. Hazarbasanov, D, Velchev, V, Finkov, B, Postadjian, A, Kostov, E, Rifai, N, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(1):85-90.
73. Trenk, D, Stone, GW, Gawaz, M, Kastrati, A, Angiolillo, DJ, Muller, U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(24):2159-64.
74. Fröhlich, GM, Lansky, AJ, Ko, DT, Archangelidi, O, De Palma, R, Timmis, A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2013; 11:123.
75. Liistro, F, Porto, I, Angioli, P, Grotti, S, Ducci, K, Falsini, G, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J*. 2013; 166(5):920-6.
76. Indermuehle, A, Bahl, R, Lansky, AJ, Froehlich, GM, Knapp, G, Timmis, A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013; 99(5):327-33.
77. Byrne, RA, Neumann, FJ, Mehilli, J, Pinieck, S, Wolff, B, Tiroch, K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 381(9865):461-7.
78. Alfonso, F, Perez-Vizcayno, MJ, Cardenas, A, Garcia Del Blanco, B, Seidelberger, B, Iniguez, A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(14):1378-86.
79. Habara, S, Iwabuchi, M, Inoue, N, Nakamura, S, Asano, R, Nanto, S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013; 166(3):527-33.
80. Xu, B, Gao, R, Wang, J, Yang, Y, Chen, S, Liu, B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014; 7(2):204-11.

81. Hlatky, MA, Boothroyd, DB, Bravata, DM, Boersma, E, Booth, J, Brooks, MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials (Structured abstract). *Lancet*; 2009. s. 1190-7.
82. Lee, MS, Yang, T, Dhoot, J, Iqbal, Z, Liao, H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010; 105(11):1540-4.
83. Deb, S, Wijesundera, HC, Ko, DT, Tsubota, H, Hill, S, Fremes, SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*. 2013; 310(19):2086-95.
84. Athappan, G, Chacko, P, Patvardhan, E, Gajulapalli, RD, Tuzcu, EM, Kapadia, SR. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014; 45(1):185-93.
85. Sipahi, I, Akay, MH, Dagdelen, S, Blitz, A, Alhan, C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine*. 2014; 174(2):223-30.
86. Head, SJ, Kaul, S, Mack, MJ, Serruys, PW, Taggart, DP, Holmes, DR, Jr., et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34(32):2510-8.
87. Mohr, FW, Morice, MC, Kappetein, AP, Feldman, TE, Stahle, E, Colombo, A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381(9867):629-38.
88. Farkouh, ME, Domanski, M, Sleeper, LA, Siami, FS, Dangas, G, Mack, M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2375-84.
89. Serruys, PW, Morice, MC, Kappetein, AP, Colombo, A, Holmes, DR, Mack, MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360(10):961-72.
90. Hakeem, A, Garg, N, Bhatti, S, Rajpurohit, N, Ahmed, Z, Uretsky, BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(4):e000354.
91. Shaw, LJ, Weintraub, WS, Maron, DJ, Hartigan, PM, Hachamovitch, R, Min, JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012; 164(2):243-50.

92. Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Siebert, U, Ikeno, F, van' t Veer, M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360(3):213-24.
93. Cassese, S, Byrne, RA, Tada, T, King, LA, Kastrati, A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012; 33(24):3078-87.
94. Feres, F, Costa, RA, Abizaid, A, Leon, MB, Marin-Neto, JA, Botelho, RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(23):2510-22.
95. Finfer, S, Liu, B, Chittock, DR, Norton, R, Myburgh, JA, McArthur, C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):1108-18.
96. Kansagara, D, Fu, R, Freeman, M, Wolf, F, Helfand, M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Annals of internal medicine.* 2011; 154(4):268-82.
97. Zhao, YT, Weng, CL, Chen, ML, Li, KB, Ge, YG, Lin, XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2010; 96(20):1622-6.
98. Ndrepepa, G, Neumann, FJ, Deliargyris, EN, Mehran, R, Mehilli, J, Ferenc, M, et al. Bivalirudin versus heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: pooled analysis from the ACUITY and ISAR-REACT 4 trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(5):705-12.
99. Stone, GW, McLaurin, BT, Cox, DA, Bertrand, ME, Lincoff, AM, Moses, JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 355(21):2203-16.
100. Kastrati, A, Neumann, FJ, Schulz, S, Massberg, S, Byrne, RA, Ferenc, M, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011; 365(21):1980-9.
101. Bittl, JA, Chaitman, BR, Feit, F, Kimball, W, Topol, EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J.* 2001; 142(6):952-9.
102. Gibson, CM, Morrow, DA, Murphy, SA, Palabrica, TM, Jennings, LK, Stone, PH, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12):2364-73.
103. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354(14):1464-76.
104. Bosch, X, Marrugat, J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4):CD002130.

105. Eikelboom, JW, Anand, SS, Malmberg, K, Weitz, JI, Ginsberg, JS, Yusuf, S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355(9219):1936-42.
106. Lindahl, B, Venge, P, Wallentin, L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(1):43-8.
107. Morrow, DA, Antman, EM, Tanasijevic, M, Rifai, N, de Lemos, JA, McCabe, CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(6):1812-7.
108. Magee, KD, Sevcik, W, Moher, D, Rowe, BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD002132.
109. Yusuf, S, Zhao, F, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Tognoni, G, Fox, KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7):494-502.
110. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Horvath, I, Keltai, M, Herrman, JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9621):1353-63.
111. Cannon, CP, Harrington, RA, James, S, Ardissino, D, Becker, RC, Emanuelsson, H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375(9711):283-93.
112. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11):1045-57.
113. Roe, MT, Armstrong, PW, Fox, KA, White, HD, Prabhakaran, D, Goodman, SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367(14):1297-309.
114. James, SK, Roe, MT, Cannon, CP, Cornel, JH, Horrow, J, Husted, S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342:d3527.
115. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med*. 2002; 50(1):25-32.
116. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial

- ischemia and anginal episodes. *Journal of the American College of Cardiology*; 1999. s. 1833-40.
117. Bondesson, S, Pettersson, T, Erdling, A, Hallberg, IR, Wackenfors, A, Edvinsson, L. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2008; 19(8):627-34.
 118. Michaels, AD, Linnemeier, G, Soran, O, Kelsey, SF, Kennard, ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECPP Patient Registry [IEPP]). *Am J Cardiol*. 2004; 93(4):461-4.
 119. Pettersson, T, Bondesson, S, Cojocaru, D, Ohlsson, O, Wackenfors, A, Edvinsson, L. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC cardiovascular disorders*. 2006; 6:28.
 120. Amin, F, Al Hajeri, A, Civelek, B, Fedorowicz, Z, Manzer, BM. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2):CD007219.
 121. Taylor, RS, De Vries, J, Buchser, E, Dejongste, MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. 2009; 9:13.
 122. Lanza, GA, Grimaldi, R, Greco, S, Ghio, S, Sarullo, F, Zuin, G, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *Pain*. 2011; 152(1):45-52.
 123. Lanza, GA, Barone, L, Di Monaco, A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies. *Neuromodulation*. 2012; 15(6):542-9; discussion 9.
 124. Clifford David, M, Fisher Sheila, A, Brunskill Susan, J, Doree, C, Mathur, A, Watt, S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
 125. Reynolds, HR. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27(6):655-60.
 126. Alfredsson, J, Lindback, J, Wallentin, L, Swahn, E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J*. 2011; 32(24):3128-36.
 127. Rossini, R, Capodanno, D, Lettieri, C, Musumeci, G, Limbruno, U, Molfese, M, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013; 112(2):150-5.
 128. Smilowitz, NR, Sampson, BA, Abrecht, CR, Siegfried, JS, Hochman, JS, Reynolds, HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J*. 2011; 161(4):681-8.
 129. Chopard, R, Jehl, J, Dutheil, J, Genon, VD, Seronde, MF, Kastler, B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries

- and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104(10):509-17.
130. Leurent, G, Langella, B, Fougerou, C, Lentz, PA, Larralde, A, Bedossa, M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104(3):161-70.
 131. Agewall, S, Eurenium, L, Hofman-Bang, C, Malmqvist, K, Frick, M, Jernberg, T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011; 219(1):10-4.
 132. Reynolds, HR, Srichai, MB, Iqbal, SN, Slater, JN, Mancini, GB, Feit, F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011; 124(13):1414-25.
 133. Leurent, G, Larralde, A, Boulmier, D, Fougerou, C, Langella, B, Ollivier, R, et al. Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): a systematic review. *Int J Cardiol*. 2009; 135(2):146-9.
 134. Gerbaud, E, Harcaut, E, Coste, P, Erickson, M, Lederlin, M, Labeque, JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28(4):783-94.
 135. Friedrich, MG, Sechtem, U, Schulz-Menger, J, Holmvang, G, Alakija, P, Cooper, LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17):1475-87.
 136. Collste, O, Sorensson, P, Frick, M, Agewall, S, Daniel, M, Henareh, L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013; 273(2):189-96.
 137. Lurz, P, Eitel, I, Adam, J, Steiner, J, Grothoff, M, Desch, S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(5):513-24.
 138. Unverzagt, S, Machemer, MT, Solms, A, Thiele, H, Burkhoff, D, Seyfarth, M, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD007398.
 139. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367(14):1287-96.
 140. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 382(9905):1638-45.
 141. Tsao, NW, Shih, CM, Yeh, JS, Kao, YT, Hsieh, MH, Ou, KL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2012; 27(5):530 e1-11.

142. Sheu, JJ, Tsai, TH, Lee, FY, Fang, HY, Sun, CK, Leu, S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2010; 38(9):1810-7.
143. Gustafsson, I, Torp-Pedersen, C, Kober, L, Gustafsson, F, Hildebrandt, P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(1):83-9.
144. Flather, MD, Yusuf, S, Kober, L, Pfeffer, M, Hall, A, Murray, G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000; 355(9215):1575-81.
145. Dickstein, K, Kjeksus, J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002; 360(9335):752-60.
146. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Kober, L, Maggioni, AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349(20):1893-906.
147. Sethi, A, Bajaj, A, Bahekar, A, Bhuriya, R, Singh, M, Ahmed, A, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction--a meta-regression of randomized controlled trials. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2013; 82(2):171-81.
148. Stone, GW, Witzenbichler, B, Guagliumi, G, Peruga, JZ, Brodie, BR, Dudek, D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2218-30.
149. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med.* 1994; 330(14):956-61.
150. Kini, AS, Chen, VH, Krishnan, P, Lee, P, Kim, MC, Mares, A, et al. Bolus-only versus bolus + infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2008; 156(3):513-9.
151. Bertrand, OF, De Larochelliere, R, Rodes-Cabau, J, Proulx, G, Gleeton, O, Nguyen, CM, et al. A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation.* 2006; 114(24):2636-43.
152. Berglund, U, Nilsson, L, Janzon, M. Abciximab bolus with optional infusion in intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ.* 2013; 47(4):230-5.
153. Ottani, F, La Vecchia, L, De Vita, M, Catapano, O, Tarantino, F, Galvani, M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to

- abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2):167-74 e1.
154. De Luca, G, Navarese, E, Marino, P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009; 30(22):2705-13.
 155. Bangalore, S, Kumar, S, Poddar, KL, Ramasamy, S, Rha, SW, Faxon, DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9):1300-10.
 156. Navarese, EP, De Servi, S, Buffon, A, Suryapranata, H, De Luca, G. Clinical impact of simultaneous complete revascularization vs. culprit only primary angioplasty in patients with st-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(2):217-25.
 157. Wald, DS, Morris, JK, Wald, NJ, Chase, AJ, Edwards, RJ, Hughes, LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 369(12):1115-23.
 158. Fröbert, O, Lagerqvist, B, Olivecrona, GK, Omerovic, E, Gudnason, T, Maeng, M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 369(17):1587-97.
 159. Mongeon, FP, Belisle, P, Joseph, L, Eisenberg, MJ, Rinfret, S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(1):6-16.
 160. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295(13):1519-30.
 161. Montalescot, G, Wiviott, SD, Braunwald, E, Murphy, SA, Gibson, CM, McCabe, CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9665):723-31.
 162. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Montalescot, G, Ruzyllo, W, Gottlieb, S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20):2001-15.
 163. Steg, PG, James, S, Harrington, RA, Ardissino, D, Becker, RC, Cannon, CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010; 122(21):2131-41.
 164. Chen, ZM, Jiang, LX, Chen, YP, Xie, JX, Pan, HC, Peto, R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9497):1607-21.
 165. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and

- fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12):1179-89.
166. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *Jama*. 2005; 294(10):1224-32.
 167. Terkelsen, CJ, Sorensen, JT, Maeng, M, Jensen, LO, Tilsted, HH, Trautner, S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010; 304(7):763-71.
 168. Keeley, EC, Boura, JA, Grines, CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351):13-20.
 169. Armstrong, PW, Gershlick, AH, Goldstein, P, Wilcox, R, Danays, T, Lambert, Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368(15):1379-87.
 170. Borgia, F, Goodman, SG, Halvorsen, S, Cantor, WJ, Piscione, F, Le May, MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(17):2156-69.
 171. Stenestrand, U, Lindback, J, Wallentin, L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 296(14):1749-56.
 172. Steg, PG, Bonnefoy, E, Chabaud, S, Lapostolle, F, Dubien, PY, Cristofini, P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*; 2003. s. 2851-6.
 173. Pinto, DS, Frederick, PD, Chakrabarti, AK, Kirtane, AJ, Ullman, E, Dejam, A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011; 124(23):2512-21.
 174. Arrich, J, Holzer, M, Havel, C, Mullner, M, Herkner, H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9:CD004128.
 175. Nielsen, N, Wetterslev, J, Cronberg, T, Erlinge, D, Gasche, Y, Hassager, C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369(23):2197-206.
 176. Rubertsson, S, Lindgren, E, Smekal, D, Ostlund, O, Silfverstolpe, J, Lichtveld, RA, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA*. 2014; 311(1):53-61.
 177. Brooks, SC, Bigham, BL, Morrison, LJ. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD007260.
 178. Hallström, A, Rea, TD, Sayre, MR, Christenson, J, Anton, AR, Mosesso, VN, Jr., et al. Manual chest compression vs use of an automated chest

- compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(22):2620-8.
179. Grasner, JT, Meybohm, P, Caliebe, A, Bottiger, BW, Wnent, J, Messelken, M, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(1):R61.
180. Garot, P, Lefevre, T, Eltchaninoff, H, Morice, MC, Tamion, F, Abry, B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115(11):1354-62.
181. Zimmermann, S, Flachskampf, FA, Alff, A, Schneider, R, Dechant, K, Klinghammer, L, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Long-term survival and neurological outcome. *Int J Cardiol*. 2013; 166(1):236-41.
182. Spaulding, CM, Joly, LM, Rosenberg, A, Monchi, M, Weber, SN, Dhainaut, JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997; 336(23):1629-33.
183. Lettieri, C, Savonitto, S, De Servi, S, Guagliumi, G, Belli, G, Repetto, A, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. *Am Heart J*. 2009; 157(3):569-75 e1.
184. Anyfantakis, ZA, Baron, G, Aubry, P, Himbert, D, Feldman, LJ, Juliard, JM, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J*. 2009; 157(2):312-8.
185. Radsel, P, Knafelj, R, Kocjancic, S, Noc, M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol*. 2011; 108(5):634-8.
186. Aurore, A, Jabre, P, Liot, P, Margenet, A, Lecarpentier, E, Combes, X. Predictive factors for positive coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest patients. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2011; 18(2):73-6.
187. Dumas, F, Cariou, A, Manzo-Silberman, S, Grimaldi, D, Vivien, B, Rosencher, J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3):200-7.
188. Hollenbeck, RD, McPherson, JA, Mooney, MR, Unger, BT, Patel, NC, McMullan, PW, Jr., et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation*. 2014; 85(1):88-95.
189. Reynolds, JC, Callaway, CW, El Khoudary, SR, Moore, CG, Alvarez, RJ, Rittenberger, JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. *Journal of intensive care medicine*. 2009; 24(3):179-86.
190. Weiser, C, Testori, C, Sterz, F, Schober, A, Stockl, M, Stratil, P, et al. The effect of percutaneous coronary intervention in patients suffering from ST-segment elevation myocardial infarction complicated by out-of-

- hospital cardiac arrest on 30 days survival. *Resuscitation*. 2013; 84(5):602-8.
191. Danchin, N, Cucherat, M, Thuillez, C, Durand, E, Kadri, Z, Steg, PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials (Structured abstract). *Archives of Internal Medicine*; 2006. s. 787-96.
 192. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, Bosch, J, Davies, R, Dagenais, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):145-53.
 193. Fox, KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386):782-8.
 194. Braunwald, E, Domanski, MJ, Fowler, SE, Geller, NL, Gersh, BJ, Hsia, J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(20):2058-68.
 195. McAlister, FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials (Structured abstract). *European Heart Journal*; 2012. s. 505-14.
 1. Waugh, N, Black, C, Walker, S, McIntyre, L, Cummins, E, Hillis, G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. *Health Technol Assess*. 2006; 10(39):iii-iv, ix-x, 1-41.
 2. Rozanski, A, Gransar, H, Shaw, LJ, Kim, J, Miranda-Peats, L, Wong, ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(15):1622-32.
 3. Budoff, MJ, Mohlenkamp, S, McClelland, R, Delaney, JA, Bauer, M, Jockel, HK, et al. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013; 7(3):182-91.
 4. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCAI/ SCCT/ SCMR/ STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
 5. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable

- coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949-3003.
6. Greenland, P, Bonow, RO, Brundage, BH, Budoff, MJ, Eisenberg, MJ, Grundy, SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007; 115(3):402-26.
 7. Nasir, K, Shaw, LJ, Budoff, MJ, Ridker, PM, Pena, JM. Coronary artery calcium scanning should be used for primary prevention: pros and cons. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(1):111-8.
 8. Genders, TS, Steyerberg, EW, Hunink, MG, Nieman, K, Galema, TW, Mollet, NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344:e3485.
 9. Sun, Z, Ng, KH. Prospective versus retrospective ECG-gated multislice CT coronary angiography: a systematic review of radiation dose and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2012; 81(2):e94-100.
 10. Fryback, DG, Thornbury, JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991; 11(2):88-94.
 11. Gueret, P, Deux, JF, Bonello, L, Sarra, A, Tron, C, Christiaens, L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4):471-8.
 12. Li, M, Du, XM, Jin, ZT, Peng, ZH, Ding, J, Li, L. The Diagnostic Performance of Coronary Artery Angiography with 64-MSCT and Post 64-MSCT: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84937.
 13. Mark, DB, Berman, DS, Budoff, MJ, Carr, JJ, Gerber, TC, Hecht, HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(23):2663-99.
 14. Takx, RA, Blomberg, BA, El Aidi, H, Habets, J, de Jong, PA, Nagel, E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(1).
 15. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed

- Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
16. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(23):2999-3054.
 17. Dedic, A, Genders, TS, Nieman, K, Hunink, MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200(1):W26-38.
 18. Hulten, E, Villines, TC, Cheezum, MK, Berman, DS, Dunning, A, Achenbach, S, et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4):479-85.
 19. Linde, JJ, Kofoed, KF, Sogaard, M, Kelbaek, H, Jensen, GB, Nielsen, WB, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). *Int J Cardiol*. 2013; 168(6):5257-62.
 20. Hulten, E, Pickett, C, Bittencourt, MS, Villines, TC, Petrillo, S, Di Carli, MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(8):880-92.
 21. Hulten, EA, Carbonaro, S, Petrillo, SP, Mitchell, JD, Villines, TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(10):1237-47.
 22. Carlsson, M, Persson, A. Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom. SBU ALERT-rapport 2011; nr 2011-03.
 23. 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.
 24. Tonino, PA, Fearon, WF, De Bruyne, B, Oldroyd, KG, Leesar, MA, Ver Lee, PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(25):2816-21.
 25. Yusuf, S, Zucker, D, Peduzzi, P, Fisher, LD, Takaro, T, Kennedy, JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344(8922):563-70.
 26. Mancini, GB, Hartigan, PM, Bates, ER, Chaitman, BR, Sedlis, SP, Maron, DJ, et al. Prognostic importance of coronary anatomy and left ventricular ejection fraction despite optimal therapy: assessment of residual risk in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial. *Am Heart J*. 2013; 166(3):481-7.

27. Shaw, LJ, Hachamovitch, R, Berman, DS, Marwick, TH, Lauer, MS, Heller, GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3):661-9.
28. Rai, M, Baker, WL, Parker, MW, Heller, GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol.* 2012; 110(8):1092-9.
29. Parker, MW, Iskandar, A, Limone, B, Perugini, A, Kim, H, Jones, C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(6):700-7.
30. Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ, Mancini, GB, Hayes, SW, Hartigan, PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117(10):1283-91.
31. Edenbrandt, L, Ohlsson, M, Tragardh, E. Prognosis of patients without perfusion defects with and without rest study in myocardial perfusion scintigraphy. *EJNMMI Res.* 2013; 3(1):58.
32. Hachamovitch, R, Rozanski, A, Shaw, LJ, Stone, GW, Thomson, LE, Friedman, JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011; 32(8):1012-24.
33. Mahajan, N, Polavaram, L, Vankayala, H, Ference, B, Wang, Y, Ager, J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart.* 2010; 96(12):956-66.
34. Hachamovitch, R, Hayes, S, Friedman, JD, Cohen, I, Shaw, LJ, Germano, G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(8):1329-40.
35. Metz, LD, Beattie, M, Hom, R, Redberg, RF, Grady, D, Fleischmann, KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(2):227-37.
36. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35(37):2541-619.
37. Fihn, SD, Gardin, JM, Abrams, J, Berra, K, Blankenship, JC, Dallas, AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the

- diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; 126(25):e354-471.
38. Pellikka, PA, Nagueh, SF, Elhendy, AA, Kuehl, CA, Sawada, SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(9):1021-41.
 39. Noguchi, Y, Nagata-Kobayashi, S, Stahl, JE, Wong, JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005; 21(2-3):189-207.
 40. Marwick, TH, Case, C, Sawada, S, Rimmerman, C, Brennenman, P, Kovacs, R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(3):754-60.
 41. Perk, J, De Backer, G, Gohlke, H, Graham, I, Reiner, Z, Verschuren, M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635-701.
 42. Kotseva, K, Wood, D, De Backer, G, De Bacquer, D, Pyorala, K, Keil, U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009; 16(2):121-37.
 43. de Waure, C, Lauret, GJ, Ricciardi, W, Ferket, B, Teijink, J, Spronk, S, et al. Lifestyle interventions in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2013; 45(2):207-16.
 44. Whalley, B, Rees, K, Davies, P, Bennett, P, Ebrahim, S, Liu, Z, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (8):CD002902.
 45. Gulliksson, M, Burell, G, Vessby, B, Lundin, L, Toss, H, Svardsudd, K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011; 171(2):134-40.
 46. Orth-Gomer, K, Schneiderman, N, Wang, HX, Walldin, C, Blom, M, Jernberg, T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 2(1):25-32.
 47. Heran, BS, Chen, JM, Ebrahim, S, Moxham, T, Oldridge, N, Rees, K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD001800.

48. Marzolini, S, Oh, PI, Brooks, D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis (Structured abstract). *European Journal of Preventive Cardiology*; 2012. s. 81-94.
49. Sandercock, GR, Cardoso, F, Almodhy, M, Pepera, G. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. *Heart*. 2012.
50. Critchley, JA, Capewell, S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003; 290(1):86-97.
51. Thombs, BD, Bass, EB, Ford, DE, Stewart, KJ, Tsilidis, KK, Patel, U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *Journal of general internal medicine*. 2006; 21(1):30-8.
52. Thombs, BD, Roseman, M, Coyne, JC, de Jonge, P, Delisle, VC, Arthurs, E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(1):e52654.
53. Rutledge, T, Reis, VA, Linke, SE, Greenberg, BH, Mills, PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(8):1527-37.
54. Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, M, Mock, J, Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961; 4:561-71.
55. Bjelland, I, Dahl, AA, Haug, TT, Neckelmann, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*. 2002; 52(2):69-77.
56. Stafford, L, Berk, M, Jackson, HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. *General hospital psychiatry*. 2007; 29(5):417-24.
57. Koertge, J, Janszky, I, Sundin, O, Blom, M, Georgiades, A, Laszlo, KD, et al. Effects of a stress management program on vital exhaustion and depression in women with coronary heart disease: a randomized controlled intervention study. *J Intern Med*. 2008; 263(3):281-93.
58. Thombs, BD, Roseman, M, Coyne, JC, Jonge, P, Delisle, VC, Arthurs, E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*; 2013. s. e52654.
59. Whooley, MA, de Jonge, P, Vittinghoff, E, Otte, C, Moos, R, Carney, RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008; 300(20):2379-88.
60. Meijer, A, Conradi, HJ, Bos, EH, Thombs, BD, van Melle, JP, de Jonge, P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General hospital psychiatry*. 2011; 33(3):203-16.
61. Davidson, KW, Burg, MM, Kronish, IM, Shimbo, D, Dettenborn, L, Mehran, R, et al. Association of anhedonia with recurrent major adverse

- cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Archives of general psychiatry*. 2010; 67(5):480-8.
62. van Melle, JP, de Jonge, P, Spijkerman, TA, Tijssen, JG, Ormel, J, van Veldhuisen, DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004; 66(6):814-22.
 63. O'Neil, A, Sanderson, K, Oldenburg, B, Taylor, CB. Impact of depression treatment on mental and physical health-related quality of life of cardiac patients: a meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011; 31(3):146-56.
 64. Pizzi, C, Rutjes, AW, Costa, GM, Fontana, F, Mezzetti, A, Manzoli, L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011; 107(7):972-9.
 65. Rutledge, T, Redwine, LS, Linke, SE, Mills, PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013; 75(4):335-49.
 66. Jun, M, Foote, C, Lv, J, Neal, B, Patel, A, Nicholls, SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9729):1875-84.
 67. Baigent, C, Keech, A, Kearney, PM, Blackwell, L, Buck, G, Pollicino, C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493):1267-78.
 68. Cannon, CP, Blazing, MA, Giugliano, RP, McCagg, A, White, JA, Theroux, P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25):2387-97.
 69. Ginsberg, HN, Elam, MB, Lovato, LC, Crouse, JR, 3rd, Leiter, LA, Linz, P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1563-74.
 70. Collet, JP, Cuisset, T, Range, G, Cayla, G, Elhadad, S, Pouillot, C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22):2100-9.
 71. Price, MJ, Berger, PB, Teirstein, PS, Tanguay, JF, Angiolillo, DJ, Spriggs, D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305(11):1097-105.
 72. Hazarbasanov, D, Velchev, V, Finkov, B, Postadjian, A, Kostov, E, Rifai, N, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(1):85-90.
 73. Trenk, D, Stone, GW, Gawaz, M, Kastrati, A, Angiolillo, DJ, Muller, U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(24):2159-64.

74. Fröhlich, GM, Lansky, AJ, Ko, DT, Archangelidi, O, De Palma, R, Timmis, A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2013; 11:123.
75. Liistro, F, Porto, I, Angioli, P, Grotti, S, Ducci, K, Falsini, G, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J*. 2013; 166(5):920-6.
76. Indermuehle, A, Bahl, R, Lansky, AJ, Froehlich, GM, Knapp, G, Timmis, A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013; 99(5):327-33.
77. Byrne, RA, Neumann, FJ, Mehilli, J, Pinieck, S, Wolff, B, Tiroch, K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 381(9865):461-7.
78. Alfonso, F, Perez-Vizcayno, MJ, Cardenas, A, Garcia Del Blanco, B, Seidelberger, B, Iniguez, A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(14):1378-86.
79. Habara, S, Iwabuchi, M, Inoue, N, Nakamura, S, Asano, R, Nanto, S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013; 166(3):527-33.
80. Xu, B, Gao, R, Wang, J, Yang, Y, Chen, S, Liu, B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014; 7(2):204-11.
81. Hlatky, MA, Boothroyd, DB, Bravata, DM, Boersma, E, Booth, J, Brooks, MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials (Structured abstract). *Lancet*; 2009. s. 1190-7.
82. Lee, MS, Yang, T, Dhoot, J, Iqbal, Z, Liao, H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010; 105(11):1540-4.
83. Deb, S, Wijeyesundera, HC, Ko, DT, Tsubota, H, Hill, S, Fremes, SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*. 2013; 310(19):2086-95.
84. Athappan, G, Chacko, P, Patvardhan, E, Gajulapalli, RD, Tuzcu, EM, Kapadia, SR. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014; 45(1):185-93.

85. Sipahi, I, Akay, MH, Dagdelen, S, Blitz, A, Alhan, C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine*. 2014; 174(2):223-30.
86. Head, SJ, Kaul, S, Mack, MJ, Serruys, PW, Taggart, DP, Holmes, DR, Jr., et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34(32):2510-8.
87. Mohr, FW, Morice, MC, Kappetein, AP, Feldman, TE, Stahle, E, Colombo, A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381(9867):629-38.
88. Farkouh, ME, Domanski, M, Sleeper, LA, Siami, FS, Dangas, G, Mack, M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2375-84.
89. Serruys, PW, Morice, MC, Kappetein, AP, Colombo, A, Holmes, DR, Mack, MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360(10):961-72.
90. Hakeem, A, Garg, N, Bhatti, S, Rajpurohit, N, Ahmed, Z, Uretsky, BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(4):e000354.
91. Shaw, LJ, Weintraub, WS, Maron, DJ, Hartigan, PM, Hachamovitch, R, Min, JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012; 164(2):243-50.
92. Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Siebert, U, Ikeno, F, van' t Veer, M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009; 360(3):213-24.
93. Cassese, S, Byrne, RA, Tada, T, King, LA, Kastrati, A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012; 33(24):3078-87.
94. Feres, F, Costa, RA, Abizaid, A, Leon, MB, Marin-Neto, JA, Botelho, RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(23):2510-22.
95. Finfer, S, Liu, B, Chittock, DR, Norton, R, Myburgh, JA, McArthur, C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012; 367(12):1108-18.
96. Kansagara, D, Fu, R, Freeman, M, Wolf, F, Helfand, M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2011; 154(4):268-82.
97. Zhao, YT, Weng, CL, Chen, ML, Li, KB, Ge, YG, Lin, XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as

- adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2010; 96(20):1622-6.
98. Ndrepepa, G, Neumann, FJ, Deliargyris, EN, Mehran, R, Mehilli, J, Ferenc, M, et al. Bivalirudin versus heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: pooled analysis from the ACUITY and ISAR-REACT 4 trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(5):705-12.
 99. Stone, GW, McLaurin, BT, Cox, DA, Bertrand, ME, Lincoff, AM, Moses, JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355(21):2203-16.
 100. Kastrati, A, Neumann, FJ, Schulz, S, Massberg, S, Byrne, RA, Ferenc, M, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011; 365(21):1980-9.
 101. Bittl, JA, Chaitman, BR, Feit, F, Kimball, W, Topol, EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001; 142(6):952-9.
 102. Gibson, CM, Morrow, DA, Murphy, SA, Palabrica, TM, Jennings, LK, Stone, PH, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(12):2364-73.
 103. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354(14):1464-76.
 104. Bosch, X, Marrugat, J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4):CD002130.
 105. Eikelboom, JW, Anand, SS, Malmberg, K, Weitz, JI, Ginsberg, JS, Yusuf, S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355(9219):1936-42.
 106. Lindahl, B, Venge, P, Wallentin, L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(1):43-8.
 107. Morrow, DA, Antman, EM, Tanasijevic, M, Rifai, N, de Lemos, JA, McCabe, CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(6):1812-7.
 108. Magee, KD, Sevcik, W, Moher, D, Rowe, BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD002132.
 109. Yusuf, S, Zhao, F, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Tognoni, G, Fox, KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7):494-502.

110. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Horvath, I, Keltai, M, Herrman, JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9621):1353-63.
111. Cannon, CP, Harrington, RA, James, S, Ardissino, D, Becker, RC, Emanuelsson, H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375(9711):283-93.
112. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11):1045-57.
113. Roe, MT, Armstrong, PW, Fox, KA, White, HD, Prabhakaran, D, Goodman, SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367(14):1297-309.
114. James, SK, Roe, MT, Cannon, CP, Cornel, JH, Horrow, J, Husted, S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342:d3527.
115. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med*. 2002; 50(1):25-32.
116. Arora, RR, Chou, TM, Jain, D, Fleishman, B, Crawford, L, McKiernan, T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *Journal of the American College of Cardiology*; 1999. s. 1833-40.
117. Bondesson, S, Pettersson, T, Erdling, A, Hallberg, IR, Wackenfors, A, Edvinsson, L. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2008; 19(8):627-34.
118. Michaels, AD, Linnemeier, G, Soran, O, Kelsey, SF, Kennard, ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol*. 2004; 93(4):461-4.
119. Pettersson, T, Bondesson, S, Cojocar, D, Ohlsson, O, Wackenfors, A, Edvinsson, L. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC cardiovascular disorders*. 2006; 6:28.
120. Amin, F, Al Hajeri, A, Civelek, B, Fedorowicz, Z, Manzer, BM. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2):CD007219.
121. Taylor, RS, De Vries, J, Buchser, E, Dejongste, MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and

- meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. 2009; 9:13.
122. Lanza, GA, Grimaldi, R, Greco, S, Ghio, S, Sarullo, F, Zuin, G, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *Pain*. 2011; 152(1):45-52.
 123. Lanza, GA, Barone, L, Di Monaco, A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies. *Neuromodulation*. 2012; 15(6):542-9; discussion 9.
 124. Clifford David, M, Fisher Sheila, A, Brunskill Susan, J, Doree, C, Mathur, A, Watt, S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
 125. Reynolds, HR. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27(6):655-60.
 126. Alfredsson, J, Lindback, J, Wallentin, L, Swahn, E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J*. 2011; 32(24):3128-36.
 127. Rossini, R, Capodanno, D, Lettieri, C, Musumeci, G, Limbruno, U, Molfese, M, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013; 112(2):150-5.
 128. Smilowitz, NR, Sampson, BA, Abrecht, CR, Siegfried, JS, Hochman, JS, Reynolds, HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J*. 2011; 161(4):681-8.
 129. Chopard, R, Jehl, J, Duheil, J, Genon, VD, Seronde, MF, Kastler, B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104(10):509-17.
 130. Leurent, G, Langella, B, Fougerou, C, Lentz, PA, Larralde, A, Bedossa, M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104(3):161-70.
 131. Agewall, S, Eurenus, L, Hofman-Bang, C, Malmqvist, K, Frick, M, Jernberg, T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011; 219(1):10-4.
 132. Reynolds, HR, Srichai, MB, Iqbal, SN, Slater, JN, Mancini, GB, Feit, F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011; 124(13):1414-25.
 133. Leurent, G, Larralde, A, Boulmier, D, Fougerou, C, Langella, B, Ollivier, R, et al. Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): a systematic review. *Int J Cardiol*. 2009; 135(2):146-9.
 134. Gerbaud, E, Harcaut, E, Coste, P, Erickson, M, Lederlin, M, Labeque, JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of

- patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28(4):783-94.
135. Friedrich, MG, Sechtem, U, Schulz-Menger, J, Holmvang, G, Alakija, P, Cooper, LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17):1475-87.
 136. Collste, O, Sorensson, P, Frick, M, Agewall, S, Daniel, M, Henareh, L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013; 273(2):189-96.
 137. Lurz, P, Eitel, I, Adam, J, Steiner, J, Grothoff, M, Desch, S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(5):513-24.
 138. Unverzagt, S, Machemer, MT, Solms, A, Thiele, H, Burkhoff, D, Seyfarth, M, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD007398.
 139. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367(14):1287-96.
 140. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 382(9905):1638-45.
 141. Tsao, NW, Shih, CM, Yeh, JS, Kao, YT, Hsieh, MH, Ou, KL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2012; 27(5):530 e1-11.
 142. Sheu, JJ, Tsai, TH, Lee, FY, Fang, HY, Sun, CK, Leu, S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010; 38(9):1810-7.
 143. Gustafsson, I, Torp-Pedersen, C, Kober, L, Gustafsson, F, Hildebrandt, P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(1):83-9.
 144. Flather, MD, Yusuf, S, Kober, L, Pfeffer, M, Hall, A, Murray, G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9215):1575-81.
 145. Dickstein, K, Kjeksus, J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002; 360(9335):752-60.

146. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Kober, L, Maggioni, AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349(20):1893-906.
147. Sethi, A, Bajaj, A, Bahekar, A, Bhuriya, R, Singh, M, Ahmed, A, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction--a meta-regression of randomized controlled trials. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2013; 82(2):171-81.
148. Stone, GW, Witzenbichler, B, Guagliumi, G, Peruga, JZ, Brodie, BR, Dudek, D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2218-30.
149. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med.* 1994; 330(14):956-61.
150. Kini, AS, Chen, VH, Krishnan, P, Lee, P, Kim, MC, Mares, A, et al. Bolus-only versus bolus + infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2008; 156(3):513-9.
151. Bertrand, OF, De Larochelliere, R, Rodes-Cabau, J, Proulx, G, Gleeton, O, Nguyen, CM, et al. A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation.* 2006; 114(24):2636-43.
152. Berglund, U, Nilsson, L, Janzon, M. Abciximab bolus with optional infusion in intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ.* 2013; 47(4):230-5.
153. Ottani, F, La Vecchia, L, De Vita, M, Catapano, O, Tarantino, F, Galvani, M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2):167-74 e1.
154. De Luca, G, Navarese, E, Marino, P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009; 30(22):2705-13.
155. Bangalore, S, Kumar, S, Poddar, KL, Ramasamy, S, Rha, SW, Faxon, DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9):1300-10.
156. Navarese, EP, De Servi, S, Buffon, A, Suryapranata, H, De Luca, G. Clinical impact of simultaneous complete revascularization vs. culprit only primary angioplasty in patients with st-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(2):217-25.
157. Wald, DS, Morris, JK, Wald, NJ, Chase, AJ, Edwards, RJ, Hughes, LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 369(12):1115-23.

158. Fröbert, O, Lagerqvist, B, Olivecrona, GK, Omerovic, E, Gudnason, T, Maeng, M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369(17):1587-97.
159. Mongeon, FP, Belisle, P, Joseph, L, Eisenberg, MJ, Rinfret, S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(1):6-16.
160. Yusuf, S, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Afzal, R, Pogue, J, Granger, CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1519-30.
161. Montalescot, G, Wiviott, SD, Braunwald, E, Murphy, SA, Gibson, CM, McCabe, CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665):723-31.
162. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Montalescot, G, Ruzyllo, W, Gottlieb, S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20):2001-15.
163. Steg, PG, James, S, Harrington, RA, Ardissino, D, Becker, RC, Cannon, CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122(21):2131-41.
164. Chen, ZM, Jiang, LX, Chen, YP, Xie, JX, Pan, HC, Peto, R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9497):1607-21.
165. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12):1179-89.
166. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson, CM, Lopez-Sendon, JL, Montalescot, G, Theroux, P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *Jama*. 2005; 294(10):1224-32.
167. Terkelsen, CJ, Sorensen, JT, Maeng, M, Jensen, LO, Tilsted, HH, Trautner, S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010; 304(7):763-71.
168. Keeley, EC, Boura, JA, Grines, CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351):13-20.
169. Armstrong, PW, Gershlick, AH, Goldstein, P, Wilcox, R, Danays, T, Lambert, Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368(15):1379-87.
170. Borgia, F, Goodman, SG, Halvorsen, S, Cantor, WJ, Piscione, F, Le May, MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after

- fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(17):2156-69.
171. Stenestrand, U, Lindback, J, Wallentin, L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 296(14):1749-56.
 172. Steg, PG, Bonnefoy, E, Chabaud, S, Lapostolle, F, Dubien, PY, Cristofini, P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*; 2003. s. 2851-6.
 173. Pinto, DS, Frederick, PD, Chakrabarti, AK, Kirtane, AJ, Ullman, E, Dejam, A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011; 124(23):2512-21.
 174. Arrich, J, Holzer, M, Havel, C, Mullner, M, Herkner, H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9:CD004128.
 175. Nielsen, N, Wetterslev, J, Cronberg, T, Erlinge, D, Gasche, Y, Hassager, C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369(23):2197-206.
 176. Rubertsson, S, Lindgren, E, Smekal, D, Ostlund, O, Silfverstolpe, J, Lichtveld, RA, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA*. 2014; 311(1):53-61.
 177. Brooks, SC, Bigham, BL, Morrison, LJ. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD007260.
 178. Hallström, A, Rea, TD, Sayre, MR, Christenson, J, Anton, AR, Mosesso, VN, Jr., et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(22):2620-8.
 179. Grasner, JT, Meybohm, P, Caliebe, A, Bottiger, BW, Wnent, J, Messelken, M, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(1):R61.
 180. Garot, P, Lefevre, T, Eltchaninoff, H, Morice, MC, Tamion, F, Abry, B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115(11):1354-62.
 181. Zimmermann, S, Flachskampf, FA, Alff, A, Schneider, R, Dechant, K, Klinghammer, L, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Long-term survival and neurological outcome. *Int J Cardiol*. 2013; 166(1):236-41.
 182. Spaulding, CM, Joly, LM, Rosenberg, A, Monchi, M, Weber, SN, Dhainaut, JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997; 336(23):1629-33.
 183. Lettieri, C, Savonitto, S, De Servi, S, Guagliumi, G, Belli, G, Repetto, A, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with

- ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. *Am Heart J.* 2009; 157(3):569-75 e1.
184. Anyfantakis, ZA, Baron, G, Aubry, P, Himbert, D, Feldman, LJ, Juliard, JM, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J.* 2009; 157(2):312-8.
 185. Radsel, P, Knafelj, R, Kocjancic, S, Noc, M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol.* 2011; 108(5):634-8.
 186. Aurore, A, Jabre, P, Liot, P, Margenet, A, Lecarpentier, E, Combes, X. Predictive factors for positive coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest patients. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine.* 2011; 18(2):73-6.
 187. Dumas, F, Cariou, A, Manzo-Silberman, S, Grimaldi, D, Vivien, B, Rosencher, J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3):200-7.
 188. Hollenbeck, RD, McPherson, JA, Mooney, MR, Unger, BT, Patel, NC, McMullan, PW, Jr., et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation.* 2014; 85(1):88-95.
 189. Reynolds, JC, Callaway, CW, El Khoudary, SR, Moore, CG, Alvarez, RJ, Rittenberger, JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. *Journal of intensive care medicine.* 2009; 24(3):179-86.
 190. Weiser, C, Testori, C, Sterz, F, Schober, A, Stockl, M, Stratil, P, et al. The effect of percutaneous coronary intervention in patients suffering from ST-segment elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest on 30 days survival. *Resuscitation.* 2013; 84(5):602-8.
 191. Danchin, N, Cucherat, M, Thuillez, C, Durand, E, Kadri, Z, Steg, PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials (Structured abstract). *Archives of Internal Medicine;* 2006. s. 787-96.
 192. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, Bosch, J, Davies, R, Dagenais, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342(3):145-53.
 193. Fox, KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362(9386):782-8.
 194. Braunwald, E, Domanski, MJ, Fowler, SE, Geller, NL, Gersh, BJ, Hsia, J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(20):2058-68.

195. McAlister, FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials (Structured abstract). *European Heart Journal*; 2012. s. 505-14.