



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Kjennetegn ved brystmertepasienter med og uten funn av obstruktiv koronarsykdom ved elektiv angiografi i nyere tid.

—
Amund Henden Hjerpbakk

MED-3950 Masteroppgave/Kull 2012 medisin profesjonsstudium, mai 2017

Veileder: Henrik Schirmer, overlege Hjertemedisinsk avdeling UNN, professor IKM UiT



Forord

Elektiv koronar angiografi er en undersøkelsesmetode som blant annet brukes for å utrede pasienter med mistenkt stabil angina pectoris. Revisjon av funnene ved UNN i Tromsø har avdekket at kun mellom 30-60% av disse pasientene har et behandlingskrevende funn ved undersøkelsen. Samtidig øker antallet undersøkelser øker med ca. 4 % i året. Det gjøres omtrent 1600 slike undersøkelser i året ved UNN i Tromsø (1, 2). I denne masteroppgaven skal det undersøkes hva som kjennetegner brystsmertepasienter med og uten funn ved koronar angiografi i nyere tid.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder under dette prosjektet, professor Henrik Schirmer ved hjertemedisinsk avdeling UNN, som har hjulpet til med å utforme oppgaven, skaffet til veie den randomiserte listen med pasienter som skulle gjennomgås, tatt seg av nødvendige godkjenninger, hjulpet til med analyser og tolking av resultatet, oppklart misforståelser samt bidratt med korrigeringer underveis i prosjektet. Undertegnede har selv stått for utformingen av prosjektbeskrivelsen, gått gjennom de journalene som har blitt trukket ut, utformet og skrevet oppgaven, samt analysert og tolket dataene vi har samlet inn.

Mo i Rana 02.06.2017

Amund Henden Hjerpbakk (sign.)

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	3
1.1	Bakgrunn.....	3
1.2	Formål.....	3
1.3	Materiale og metode.....	3
1.4	Resultater og diskusjon.....	3
1.5	Konklusjon.....	3
2	Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser.....	4
3	Innledning.....	6
3.1	Anatomi og patofysiologi bak ateroskloseutvikling.....	6
3.2	Risikofaktorer for utvikling av aterosklose.....	6
3.3	Angina pectoris, patofysiologi og klinikk.....	7
3.4	Forebygging.....	7
3.5	Utredning og undersøkelse av pasienter med koronarsykdom.....	8
3.6	AEKG-undersøkelse.....	10
3.7	Verktøy for å beregne risiko for kardiovaskulær risiko.....	12
3.8	Problemstilling.....	12
4	Materiale og metode.....	13
4.1	Oversikt over variabler.....	13
4.2	Statistiske analyser.....	15
5	Resultater.....	15
5.1	Ekskluderte pasienter, årsak og gjennomsnittsalder på inkludert populasjon..	15
5.2	Baseline data.....	18
5.3	Resultat av variansanalyser.....	19
5.4	Resultat av logistisk regresjon.....	20
6	Diskusjon.....	23
6.1	Effekten av kjente risikofaktorer.....	24
6.2	AEKG.....	26
6.3	Anginasymptomer.....	28
6.4	Oppfølging og videre behandling.....	29
6.5	Svakheter og styrker med oppgaven, samt potensielle feilkilder.....	30
7	Konklusjon.....	31
8	Referanser.....	33
9	Oversikt over vedlegg.....	35
9.1	Tabeller.....	35

9.1.1	Baseline data, tabell 3.....	35
9.1.2	Baseline data, tabell 4.....	35
9.1.3	Baseline data, tabell 5.....	35
9.1.4	Oversikt NORRISK 2-score i vår populasjon, tabell 6.....	35
9.1.5	Prevalens av ulike variabler sammenlignet med resultat av koronar angiografi samt resultat av ANOVA-analyser, tabell 7	35
9.1.6	Oversikt over logistisk regresjon, tabell 8.....	35
9.1.7	Oversikt over de ulike variablene, samt lovlige verdier	35
9.2	Veiledningskontrakt for masteroppgave medisin.....	35
9.3	Sammendrag av kunnskapsevalueringer	35
9.3.1	Jespersen, L; Hvelpsund, A; Abildstrøm, SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012;Mar;33(6):734-44:11.....	35
9.3.2	Douglas, PS; Hoffmann, U; Patel, MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2015; 372:1291-1300April 2, 2015DOI: 101056/NEJMoa1415516. April 2015.....	35
9.3.3	De Bruyne, B; Pijls, NHJ; Kalesan, B et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. The new england journal of medicine. 2012;367 (11):11.....	35
9.3.4	Lauer, MS; Pothier, CE; Magid, DJ et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. Ann Intern Med. Desember 2007;2007 Dec 18;147(12)::821-8.....	35
9.3.5	Bittencourt, MS; Hultén, E; Polonsky, TS et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. Circulation. Juli 2016. Epub 2016 Jul 13.....	35
9.3.6	Jensen, JM; Voss, M; Hansen, VB et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. Atherosclerosis. Februar 2012;2012 Feb; 220(2):557-62.....	35

1 Sammendrag

1.1 Bakgrunn

Koronar angiografi regnes som gullstandard for å påvise koronare stenoser. Revisjon viser at kun mellom 30-60% av pasientene som henvises elektivt til undersøkelsen for utredning av mistenkt stabil koronarsykdom har et funn. Det vil si en signifikant behandlingskrevende stenose som krever revaskularisering. Det er derfor ønskelig å bedre kunne selektere pasienter til en slik undersøkelse.

1.2 Formål

Formålet er å undersøke hva som kjennetegner brystsmertepasienter med mistenkt koronarsykdom undersøkt med koronar angiografi i nyere tid.

1.3 Materiale og metode

Gjennomgang av 800 randomiserte journaler, 400 fra 2011 og 400 fra 2012, hos pasienter utredet med koronar angiografi for mistenkt stabil koronarsykdom.

1.4 Resultater og diskusjon

718 pasienter ble inkludert, 348 fra 2011 og 370 fra 2012. 366 (51,0%) var menn. Vi har registrert informasjon om symptomer, røykestatus, arvet for hjertekarsykdom, KMI, blodtrykk, puls samt komorbiditeter. 667 (92,9%) pasienter ble utredet med AEKG, hvorav 262 (39,3%) av disse ble tolket som positive. Hypertensjon var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi (menn: $p=0,001$, kvinner: $p<0,001$). Diabetes var signifikant forbundet med funn ved angiografi hos menn ($p=0,003$), røyking kun hos kvinner ($p=0,009$). Positiv AEKG-undersøkelse var signifikant forbundet med funn hos menn ($p=0,004$), samt grensesignifikant hos kvinner ($p=0,054$). Typisk angina var signifikant forbundet med funn hos begge kjønn (menn: $p<0,001$, kvinner: $p=0,008$). Logistisk regresjon viser at diabetes økte risikoen signifikant for funn av stenose hos menn (OR=2,28, $p=0,006$, 95% KI (1,27-4,11)). Positiv AEKG-undersøkelse var sterkt forbundet med funn av stenose ved koronar angiografi hos begge kjønn (menn: OR=6,43, $p<0,001$, 95% KI (3,81-10,86), kvinner: OR=3,41, $p<0,001$, 95% KI (1,87-6,22)).

1.5 Konklusjon

Pasienter henvist til koronar angiografi har flere risikofaktorer for hjertekarsykdom enn tilsvarende normalpopulasjon. Analyser viser at det er en kjønnsforskjell for hvilke faktorer som disponerer for funn av veggforandring eller stenose ved koronar angiografi. AEKG kan være et godt diagnostisk verktøy for videre seleksjon til koronar angiografi.

2 Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser

ACC:	American college of cardiology
ACTH:	Angiotensin-converting-enzyme-hemmer
AEKG:	Arbeids/belastnings-elektrokardiogram
AHA:	American heart association
ATII:	Angiotensin-2-blokker
AUC:	Area under the curve
BT:	Blodtrykk
CABG:	Coronary artery bypass graft-operasjon – Koronar bypassoperasjon
CAD:	Coronary artery disease – koronararteriesykdom
CAG:	Coronary angiography – koronar angiografi
CCS-score:	Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris
CORSCORE:	COronary Risk SCORE
CT:	Computertomografi
DF-score:	Diamond Forrester-score
ECOG-status:	Eastern Cooperative Oncology Group-status (system for å klassifisere funksjonsnivå, særlig hos kreftpasienter)
EKG:	Elektrokardiogram
ESC:	European society of cardiology
FFR:	Fractional flow reserve
HDL:	High density lipoprotein
HR:	Hazard ratio
HUNT:	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag
KI:	Konfidensintervall
KMI:	Kroppsmasseindeks

LDL:	Low density lipoprotein
LVEF:	Left ventricle ejection fraction, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
MACE:	Major adverse cardiovascular events, større kardiovaskulær hendelse
MI:	Myokardinfarkt
n:	Nummer/antall
NPV:	Negativ prediktiv verdi
OR:	Odds ratio
PCI:	Percutaneous coronary intervention – perkutan koronar intervensjon
PPV:	Positiv prediktiv verdi
RCT:	Randomized control trial
ROC:	Receiver operating characteristics
UNN:	Universitetssykehuset Nord Norge (innforstått UNN Tromsø)
USAP:	Ustabil angina pectoris

3 Innledning

3.1 Anatomi og patofysiologi bak ateroskleroseutvikling

Hjertet vårt er avhengig av stabil egen blodsirkulasjon for å kunne fungere optimalt. Dette får det gjennom koronararteriene som avgår fra aorta, rett over aortaklaffen. Fra aorta avgår høyre koronararterie, som hovedsakelig forsyner høyre del av hjertet, og venstre koronararterie som deler seg igjen i ramus circumflexus og venstre nedadgående del.

Sentralt i patogenesen bak hjerte- og karsykdommer står aterosklerose. Aterosklerose er resultatet av en patologisk prosess i en arterievegg hvor det deponeres en blanding av kalk, immunceller, fett og kolesterol i tunica intima. (1, 2). En av immuncellene inne i plakkene er makrofager. Disse kan endocyttere fett, og bli til det som kalles for skumceller. Skumceller i plakkene uttrykker tissue factor på overflaten av cellemembranen.

Tissue factor står sentralt i koagulasjonssystemet vårt. Systemet aktiveres når tissue factor kommer i kontakt med koagulasjonsfaktorene som befinner seg i blodet. Plakkene kan være sårbare for å sprekke, da vil skumceller komme i kontakt med blodet hvor det finnes koagulasjonsfaktorer og blodplater. Dette resulterer i trombose og dannelse av en trombe som vil obstruere blodflow forbi. Konsekvensen er at et infarkt oppstår i vevet distalt for dette (1, 2).

Det kan også løsne biter fra plakket som transporteres av gårde med blodstrømmen. Disse bitene vil, når diameteren på arteriene blir små nok, kile seg fast og obstruere blodflow forbi. Dette kalles embolisering. Det vil også her oppstå iskemi distalt for okklusjonen (2).

Aterosklerose kan oppstå i de fleste arterier i kroppen. Oppstår dette i koronararteriene kan dette gi opphav til iskemisk hjertesykdom, eksempelvis angina pectoris og myokardinfarkt.

3.2 Risikofaktorer for utvikling av aterosklerose

Risikofaktorer for dannelse av aterosklerose inkluderer dyslipidemi (høye nivåer av LDL, lave nivåer av HDL, høye nivåer av triacylglyserider), overvekt, hypertensjon, økende alder, tobakksrøyking, diabetes (høye blodsukkernivåer over tid) og genetiske faktorer (hereditet). Kjønn spiller også en rolle. Menn er mer disponert for tidligere hjertesykdom enn kvinner, men etter menopausen utjevnes dette (2, 3). Man ser at det har vært et fall i disse tradisjonelle risikofaktorene, samtidig som at vekten i befolkningen øker (3).

3.3 Angina pectoris, patofysiologi og klinikk

Stabil angina pectoris skyldes en innsnevring av koronararterienes lumen. Aterosklerotiske plakk opptar areal og obstruerer blodflow, med iskemi i myokardet distalt for dette som resultat. Iskemi i myokard kan gi symptomer som brystmerter og dyspne. Typisk oppstår symptomene når myokard trenger økt oksygenforsyning, eksempelvis ved fysisk aktivitet eller emosjonelt stress. Når hjertet må arbeide hardere, trenger det mer oksygen. Dette får det gjennom å øke blodperfusjonen gjennom koronararteriene og myokard.

Den aterosklerotiske obstruksjon fører til redusert blodflow gjennom arteriene og redusert blodperfusjon av myokard. Når behovet går ned igjen, vil smertene forsvinne fordi myokard får nok blod i hvile. Klassisk stabil angina pectoris kjennetegnes av retrosternale brystmerter, utløst av anstrengelse eller emosjonelt stress. Dette går over ved hvile eller ved hjelp av nitrater. Atypisk angina tilfredsstiller to av disse kriteriene, mens ikke anginøse-brystmerter bare har et eller ingen av disse tre kriteriene (4).

Å leve med stabil angina pectoris kan gi redusert livskvalitet, i tillegg øker risikoen for å utvikle kardiovaskulær sykdom, samt at denne gruppen har høyere mortalitet sammenlignet med friske personer (5, 6). Det er derfor viktig at pasienter med mistenkt sykdom fanges opp, utredes og behandles. Funn i en studie fra Danmark (Jespersen et al. 2012) fant at også pasienter uten obstruktive stenoser, enten med normale arterier eller bare med veggforandringer, men med klinisk angina pectoris, også har en høyere risiko for kardiovaskulær død, myokardinfarkt, hjertesvikt og cerebrovaskulær sykdom (6). Funnene tyder på at man også på at forebygging hos pasienter som tidligere har blitt ansett for å ha lav risiko for hjertekarsykdom, er viktig.

3.4 Forebygging

Hjerte- og karsykdommer kan, og skal forebygges. Det er derfor viktig at man i klinisk praksis velger ut de riktige pasientene for profylaktisk medikamentell behandling, slik at man unngår overbehandling. Det er utarbeidet et scoringsverktøy som heter NORRISK. Dette er basert på det europeiske SCORE-risikoberegningssystemet utarbeidet av European Society of Cardiology (ECS), men er kalibrert for totalrisiko i Norge. NORRISK har blitt oppdatert i 2017. Den nye versjonen heter NORRISK 2. Beregner man en NORRISK 2-score, får man sannsynligheten for kardiovaskulær død i løpet av en tiårsperiode oppgitt i prosent.

NORRISK 2 er et viktig beslutningsverktøy for å finne ut hvilke pasienter som skal få profylaktisk behandling. Risikofaktorer som inngår i NORRISK 2 inkluderer røykestatus

(dagligrøyker), alder, systolisk blodtrykk, high density lipoprotein (HDL)-nivå, bruk av antihypertensiv medisin, totalkolesterol-nivå og positiv hereditet (førstegradsslektninger med prematur hjertekarsykdom) (7). De samme risikofaktorene man bruker i NORRISK, disponerer også for utvikling av aterosklerose, NORRISK 2 er anbefalt av Helsedirektoratet (3). NORRISK 2 deler pasientene inn i tre risikogrupper, avhengig av alder (8).

Risiko for 10 års død	45-54 år	55-64 år	65-74 år
Høy risiko	≥5%	≥10	≥15%
Middels risiko	4-4,9%	8-9,9%	12-14,9%
Lav risiko	<4%	<8%	<12%

Tabell 1: NORRISK 2-risikostratifisering, basert på tabell fra Helsedirektoratet

3.5 Utredning og undersøkelse av pasienter med koronarsykdom

Retningslinjene for behandling av stabil koronarsykdom i Norge er basert på ECS sine retningslinjer fra 2013 (4). Et vanlig pasientforløp hos noen som utredes for angina pectoris startet vanligvis hos fastlegen. Fastlegen startet ofte utredning med klinisk undersøkelse, EKG og diverse blodprøver, inkludert blodsukker og – lipider. Deretter vil fastlege henvise pasienten til videre utredning. Dette skjer hovedsakelig poliklinisk hos privat spesialist eller på lokalsykehus. Sentralt i utredning her står ekkokardiografi og arbeidselektrokardiogram (AEKG). Dette er et utredningsverktøy som tilbys av alle som utreder hjertepasienter. I tillegg til dette kan noen lokalsykehus tilby undersøkelser som stress-ekkokardiografi eller scintigrafi.

Et klassisk forløp ved mistenkt angina pectoris vil være som følgende: En pasient opplever anstrengelsesavhengige brystmerter og oppsøker sin fastlege som starter utredning, og henviser pasienten til lokalsykehus eller privat spesialist. Her vil pasienten undersøkes klinisk, samt gjennomføre en AEKG-undersøkelse, som tolkes som positivt. Deretter henvises pasienten til UNN I Tromsø for koronar angiografi. Eventuelle funn behandles, enten med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypassoperasjon (CABG).

Koronar angiografi (CAG) er en invasiv radiologisk undersøkelse av hjertets koronararterier. Katetre føres fra perifere arterier, hovedsakelig arteria radialis eller femoralis, gjennom aorta og inn i koronararteriene. Deretter sprøytes det ut kontrastmiddel under

røntgengjennombelysning. Dette gir en radiologisk framstilling av koronararteriene, samt eventuelle veggforandringer, stenoser eller tromber.

Er det vanskelig å vurdere stenosene visuelt, har man en metode for å måle trykket før og etter stenosen, som heter fractional flow reserve (FFR). En signifikant stenose utgjør mer enn 50% av arealet i arterien, eventuelt en $FFR \leq 0,80$. Signifikante stenoser krever behandling, enten med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med koronar bypassoperasjon (CABG).

Koronar angiografi regnes som gullstandard for påvisning av mulig koronar iskemi. Under samme prosedyre kan det ved indikasjon gjøres PCI, hvor man blåser opp en ballong i stenotiske eller trombotiske partier. Utenpå ballongen er det plassert en metallstent som blir sittende igjen i karveggen (9).

Koronar angiografi og PCI er prosedyrer som gjøres både elektivt og som øyeblikkelig hjelp. Indikasjoner for elektiv koronar angiografi inkluderer blant annet utredning for iskemisk hjertesykdom (angina pectoris), arytmier og preoperative vurdering i forbindelse med klaffekirurgi og transplantasjonsutredning. Eventuelle funn her kan behandles med PCI eller CABG. Det er graden av stenose, antall arterier affisert samt anatomisk lokalisasjon som avgjør om man velger PCI eller CABG som behandlingsstrategi (4).

Funn fra FAME II-studien (De Bruyne et al. 2012) viste at pasienter med signifikante stenoser må behandles med revaskularisering (PCI, CABG) i kombinasjon med optimal medikamentell behandling. Medikamentell behandling er ikke nok alene til å forebygge alvorlige hendelser som død, myokardinfarkt og behov for akutte revaskularisering. Denne studien var et viktig grunnlag ved utarbeidelsen av europeiske retningslinjer (4, 10)

Akutt koronar angiografi og PCI gjøres hovedsakelig ved hjerteinfarkt (STEMI og NSTEMI) og ustabil angina (USAP). Bor man i nærheten av et sykehus med PCI-tilbud, vil primær PCI være førstevalg ved behandling av hjerteinfarkt og ustabil angina. Bor man et stykke lengre unna, er behandlingen trombolyse og stabiliserende behandling på lokalsykehus før man overføres til PCI-senter (9).

I Nord-Norge er det foreløpig kun UNN i Tromsø som tilbyr koronar angiografi. I 2016 ble det til sammen utført 3335 invasive prosedyrer, hvorav 1635 av disse var elektive (11). Samtidig viser gjennomgang av undersøkelsene at kun 30-60% av pasientene som undersøkes med koronar angiografi faktisk har et funn. Det vil si en signifikant stenose som igjen kan behandles, enten med PCI eller CABG (12, 13). At prosedyren kun utføres i Tromsø medfører

at pasienter må reise til byen, og at de må bo på sykehuset, enten på avdeling eller på pasienthotell. Dette genererer utgifter for helsevesenet, som kommer i tillegg til hva selve prosedyren koster.

Koronar angiografi og PCI regnes som relativt trygge prosedyrer med lav komplikasjonsrate. Komplikasjoner inkluderer disseksjon av koronararteriene, ruptur og emboliske hjerteinfarkt når kateteret går gjennom plakk. Vanligst er komplikasjoner på innstikkstedet. En del av komplikasjonene er avhengig av operatørens erfaring (9, 14). Pasienten utsettes også for ioniserende røntgenstråling. Gjøres PCI som en del av prosedyren, kan det også oppstå trombose i stenten, såkalt stenttrombose.

3.6 AEKG-undersøkelse

Arbeidselektrokardiogram (AEKG) utføres vanligvis på en ergometersykkel, men kan også gjøres på tredemølle. EKG-elektroder, blodtrykksmansjett og pulsoksymeter festes på pasienten før oppstart. Belastningen startes på lavt nivå, og økes deretter trinnvis. Dette følger en protokoll, slik at hver undersøkelse utføres likt. Det hersker likevel ingen konsensus om hvilken protokoll som er best, så dette kan variere fra lokalsykehus til lokalsykehus og hos ulike private spesialister. Belastningen økes trinnvis til man har oppnådd ønsket resultat, pasienten har nådd forventet nivå, at han eller hun føler seg sliten, eller utvikler symptomer (15).

En AEKG-undersøkelse vil enten være positiv, mulig positiv, negativ eller ikke konklusiv. En positiv test er primært basert på EKG-resultatet, da i form av signifikant ST-depresjon (>1 mm), ST-elevasjon og/eller arytmi, da hovedsakelig ventrikkeltachykardi. Manglende blodtryksrespons, det vil si evne til å øke blodtrykket under belastning, regnes også som positiv test. Det varierer fra kliniker til kliniker om utvikling av brystmerter under belastning regnes som en positiv test (9, 15). Bruk av betablokkere kan påvirke testresultatet negativt fordi man da ikke kan øke hjerterefrekvensen, som ofte er nødvendig for å kunne utvikle iskemi ved stabil angina pectoris.

AEKG kan brukes til å predikere mortalitet. En amerikansk studie av Lauer et al. fra 2007 fulgte 33 268 pasienter, 62% menn, i gjennomsnitt 6,2 år etter AEKG-undersøkelse.

Vanligvis ble Duke Treadmill Score brukt til posttest risikostratifisering. Denne scoren er basert på anginabesvær under undersøkelsen, varighet av den og ST-deviasjon. I denne studien utviklet de en egen score og sammenlignet den med Duke.

Deres score inneholdt alder, kjønn, anginabesvær i dagliglivet samt under undersøkelsen, diabetes og eventuelt insulintrengende diabetes, nåværende eller tidligere røyking, hypertensjon, maksimal ytelse under undersøkelsen, ST-depresjon under undersøkelse, anormal hjerterytmerepons og ventrikulære ekstrasystoler. Sammenlignet man Dukes score med deres scoringssystem, så var deres bedre egnet til å predikere mortalitet (16). Om vi ser på risikofaktorene de brukes i sitt scoringssystem, så disponerer de for aterosklerose. Dermed kan dette være nyttig ved seleksjon til koronar angiografi.

En amerikansk studie av Douglas et al. fra 2015 randomiserte 10 003 pasienter, 52,7% var kvinner. Disse skulle utredes for mistenkt stabil koronarsykdom til enten computertomografi (CT) angiografi (n=4996) eller funksjonell testing (n=5007), det vil si AEKG, scintigrafi eller stressekkokardiografi. Primært endepunkt var enten død, myokardinfarkt, ustabil angina eller omfattende komplikasjoner relatert til prosedyrer knyttet til disse. Sekundære endepunkt inkluderte koronar angiografi som ikke resulterte i noe funn (8).

I gruppen randomisert til CT forekom et av de primære endepunktene hos 3,3% av pasientene. I gruppen som gjennomgikk funksjonell testing, forekom et av de primære endepunktene hos 3%. CT resulterte i færre tilfeller av senere invasiv utredning som resulterte i funn av signifikant stenose, selv om flere pasienter i denne gruppen ble selektert til invasiv utredning. Bivirkninger tatt i betraktning, så konkluderte forfatterne med at initial CT-angiografi ikke førte til bedre klinisk resultat enn annen non-invasiv testing (8). Basert på denne studien, kan man si at ikke-invasiv testing, (eksempelvis AEKG), er like godt egnet til å selektere pasienter til koronar angiografi, sammenlignet med en strategi basert på CT.

Det er likevel ofte at den kliniske hverdagen ikke er så enkel som den beskrives her, og en rekke faktorer kan påvirke dette. Brystmerter er en svært vanlig problemstilling, og det er ikke alltid like lett å skille ufarlige årsaker fra de mer farlige. Pasienten kan ha andre symptomer enn brystmerter, eksempelvis dyspne eller redusert yteevne. Dette vanskeliggjør arbeidet for fastlege og spesialist, som ofte vil være på den sikre siden. Det er ikke alltid testene man utfører gir de ønskede resultatene, eksempelvis ytet ikke pasienten maksimalt under AEKG eller man får et inkonklusivt resultat som er vanskelig å tolke. Noen ganger er det ikke mulig for pasienten å gjennomføre en AEKG-undersøkelse i det hele tatt.

Hvordan kan man øke pretest sannsynlighet for et funn av en signifikant stenose? Hva kan gjøres for å øke sannsynligheten for at pasienter som selekteres til undersøkelsen får et funn,

samtidig som sjansen for at pasienter som selekteres bort er friske? Dette er en kjent problemstilling internasjonalt, og det er forsøkt utviklet flere metoder for å bedre kunne selektere pasienter.

3.7 Verktøy for å beregne risiko for kardiovaskulær risiko

Med verktøy for å beregne risiko for kardiovaskulær død menes et verktøy som enten bruker risikofaktorer for dannelse av aterosklerose og dermed hjerte-karsykdom, og/eller symptomer som tegn på underliggende hjerte-kar-sykdom. Selv om det eksisterer flere slike scoringsverktøy, så finnes det ingen internasjonal konsensus om hvilken score som er best egnet (17).

Det finnes en rekke studier som sammenligner ulike verktøy. En artikkel av Bittencourt et al. 2016 sammelignet Diamond-Forrester (DF)-score med Coronary artery disease (CAD)-consortium-score og CAD-consortium-clinical-score som begge er anbefalt av European society of Cardiology. De inkluderte 2274 pasienter, hvorav 57% var menn, som fra før ikke hadde kjent koronarsykdom. De ble undersøkt med koronar CT-angiografi. Her fant de ut at DF-score resulterte i en signifikant overestimering av prevalensen av obstruktiv koronarsykdom ($p < 0,001$) sammenlignet med CAD-consortium-score og CAD-consortium-clinical-score. DF-score økte da ikke pretest sannsynlighet for funn (5).

En studie av Jensen et al. fra 2012 sammenlignet fem ulike risikoberegningsinstrumenter; DF, oppdatert DF, Morise, Duke og (COR)SCORE, hos pasienter med anginasuspekte brystmerter. De inkluderte 4781 retrospektive, hvorav 57% menn og 633 prospektiv konsekutive pasienter, 53% var menn, henvist for koronar angiografi. De fant at Duke-score, oppdatert DF-score og SCORE var best egnet til predikere positivt funn sammenlignet med DF ($p \leq 0,001$). Oppdatert DF-score var enklest å bruke i klinisk praksis (17).

Noe som går igjen her at nyere scoringsverktøy er bedre til å predikere pretest sannsynlighet for kardiovaskulær sykdom. Dette skyldes mest sannsynlig at nyere scoringsverktøy, som NORRISK 2 er en del av, er utviklet og validert på moderne befolkninger. Over tid har risikofaktorer endret seg.

3.8 Problemstilling

Med tanke på de lave ratene av positive funn ved koronar angiografi, kostnader og risiko for komplikasjoner, er det ønskelig å bedre kunne selektere pasienter til undersøkelsen. I denne oppgaven er målet å finne ut hva som kjennetegner brystmertepasienter med og uten funn av

obstruktiv koronarsykdom i nyere tid, nærmere bestemt 2011 og 2012. Kan faktorer man vet på forhånd, for eksempel NORRISK 2-score, symptomer, kjent hypertensjon, hyperlipidemi, røykestatus, eventuell diabetes og resultat av AEKG hjelpe å predikere hvem man finner signifikante stenoser hos, og hvem man ikke finner dette hos? En tidligere masteroppgave (Pedersen, M, Kan kardiovaskulær risikoprofil identifisere hvilke elektive brystsmertepasienter som har koronare stenoser ved invasiv angiografisk undersøkelse? Fra 2013) undersøkte blant annet AEKG-undersøkelsens tekniske egenskaper. Vi skal også vurdere AEKGs tekniske egenskaper, og sammenlikne dette mot de tidligere resultatene.

4 Materiale og metode

Vi har gjennomgått 800 journaler fra pasienter som har vært til førstegangs elektiv angiografi etter 2010 med mistenkt stabil koronarsykdom (stabil angina pectoris) som indikasjon. Disse har blitt hentet ut fra angiografidatabasen til Hjertemedisinsk avdeling ved UNN og linket opp mot DIPS. Uttrekket har vært randomisert. Målet har vært å få halvparten av pasientene fra henholdsvis 2011 og 2012, like mange av begge kjønn, med og uten signifikante stenoser og under og over 60 år. Denne oppgaven er designet som en retrospektiv case-kontroll-studie, hvor pasienter uten påvist koronarpatologi vil fungere som kontrollgruppe.

Inklusjonskriterier har vært elektive pasienter under utredning for mistenkt koronar iskemi (stabil CAD), enten fra 2011 eller fra 2012. Pasienter med andre indikasjoner for elektiv angiografi har vi ekskludert. Dette inkluderer pasienter som ble utredet for iskemiuspekt arytmi, NSTEMI, STEMI, ustabil angina, akutte brystmerter med mistenkt koronar etiologi, klaffepatologi og i forbindelse med utredning for organtransplantasjon. Alle de elektive angiografiene ligger i samme database, og derfor er alle pasienter som har gjennomgått elektiv koronar angiografi blitt inkludert i det randomiserte uttrekket. Pasientenes journal ble deretter gjennomgått, og alle som ikke passet til inklusjonskriteriene ble ekskludert.

4.1 Oversikt over variabler

På forhånd har vi definert variablene våre, en total oversikt over disse er vedlagt, se vedlegg 9.1.8. Fra journalene har vi blant annet forsøkt å hente ut informasjon om tidligere sykehistorie, inkludert tidligere angiografier, resultatet av disse, tidligere påvist iskemisk hjertesykdom, cerebrovaskulære hendelser, eventuell hjertesvikt eller klaffepatologi, diabetes, hvilken type diabetes, samt hvordan den er behandlet (livsstil, medikamentelt, insulin), arvet for hjerte-kar-sykdom, hypertensjon og hyperlipidemi. Somatisk status ved

henvisningstidspunktet ble registrert. Dette inkluderer målt blodtrykk, puls, høyde, vekt, kroppsmasseindeks (KMI) og røykestatus.

Røyking er klassifisert i tre kategorier; røyker, tidligere røyker (over 1 måned siden siste røyk) og har aldri røykt. Vi har ikke registrert annen bruk av tobakk eller rusmidler. Vi har registrert følgende laboratorieverdier ved innkomst: Totalkolesterol, LDL, HbA1c, T-troponin, CKMB og kreatinin. Siden vi har registrert HbA1c-verdien, kan vi ta høyde for udiagnostisert diabetes ved analyse.

Vi har registrert om pasientene bruker nitroglyserin, betablokkere, diuretika, acetylsalisylsyre, kalsiumantagonist, statiner, nitrat samt ACE-hemmer eller angiotensin-2-blokker. AEKG står sentralt i utredning av mulig iskemisk hjertesykdom. Derfor har vi registrert om pasientene har gjennomført en slik undersøkelse, maksimal effekt av belastningen (i watt), hvor høy puls de fikk, maksimalt blodtrykk, om de fikk noen symptomer under undersøkelsen samt EKG-forandringer i form av ST-depresjoner, T-inversjoner, ST-elevasjoner eller supraventrikulær arytmi. Vi har registrert hvorfor undersøkelsen ble avsluttet, og om den var positiv, mulig positiv, negativ eller ikke konklusiv. Eventuell bruk av betablokker under undersøkelsen er også registrert fordi det kan påvirke resultatet. Vi har også registrert om pasientene har gjennomført annen funksjonell testing (eksempelvis stressekko eller scintigrafi).

Vi har registrert hvordan symptomene på iskemisk hjertesykdom har artet seg hos pasientene: Har smertene vært relatert til anstrengelse, hvor smertene er lokalisert, hvor lenge de varer, hvor hyppige de er, om de gir seg med hvile eller nitroglyserin, om de er respirasjon- eller stillingsavhengige, om anfallet er ledsaget av tungpust eller hjertebank. Tilstandens alvorlighetsgrad har vi forsøkt gradere med Canadian Cardiovascular Societys klassifiseringssystem for angina pectoris (CCS-score).

Vi har klassifisert resultatet av angiografiundersøkelsen som enten ingen koronarpatologi (negativt funn), ikke-signifikante veggforandringer, eller som signifikant stenose (positivt funn), enten fordi stenosen utgjør mer enn 50% av lumendiameteren, eller fordi man har en positiv FFR-test (≤ 80). Vi har også registrert hvor mange av henvisningene til UNN som inneholder en NORRISK-score.

Basert på symptomene beskrevet i journaldokumentene har vi brukt de europeiske retningslinjene for håndtering av stabil koronararteriesykdom for å klassifisere angina som enten typisk angina, atypisk angina eller ikke-anginarelaterede brystmerter retrospektivt. Disse

sier at typisk angina pectoris møter disse tre symptomene: Karakteristiske retrosternale brystmerter, fremkalt av fysisk aktivitet eller emosjonelt stress, og som lindres av hvile og/eller inntak av legemidler som inneholder nitroglyserin. Atypisk angina pectoris møter to av disse kriteriene, mens ikke-anginarelaterede brystmerter møter ingen, eller bare et av disse (4).

4.2 Statistiske analyser

Dataene er hentet ut fra journalsystemet DIPS. Vi har plottet variablene i dataprogrammet EpiData Entry Client (v2.0.7.22). Deretter har vi eksportert disse til IBM SPSS Statistics 23 for statistisk analyse. Noen analyser er gjort ved hjelp av Excel (Microsoft Office 2016). Hver pasient har fått et randomiseringsnummer. Dette gjør de identifiserbare for de som har tilgang til filen som linker nummeret med fødsel- og undersøkelsesdato. Filen er lagret i et filområde på UNN sine PCer som krever spesiell tilgang.

Vi har brukt variansanalyse (ANVOVA) for å undersøke om det finnes en sammenheng mellom ulike variabler og resultatet av angiografien. Videre har vi brukt univariabel logistisk regresjon for å finne signifikante prediktorer (Odds ratio - OR) for funn av stenose. Ved logistisk regresjon har vi slått sammen pasienter med normale koronararterier eller bare veggforandringer. Disse har tjent som kontrollgruppe. Pasienter med funn av stenose har vi plassert i case-gruppen.

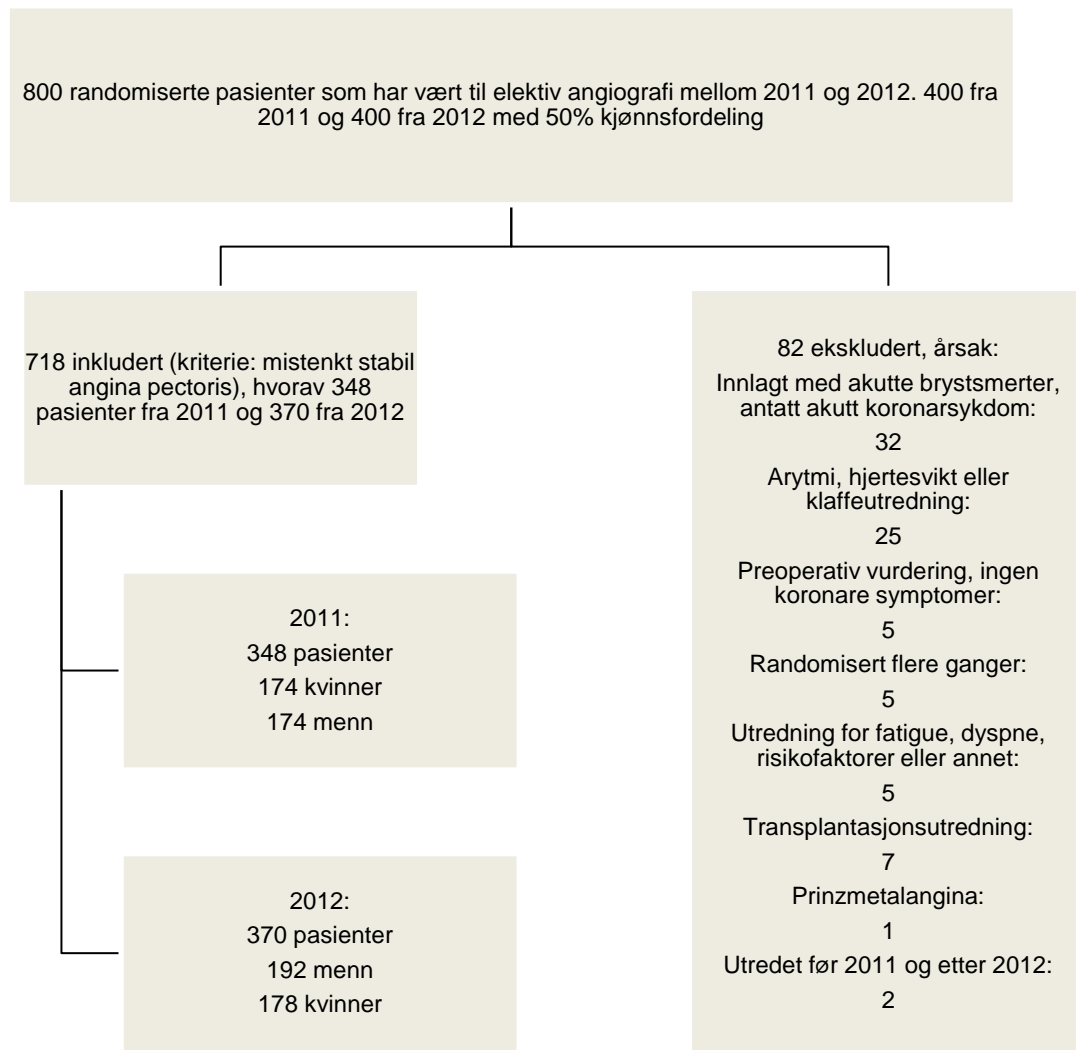
Dette prosjektet regnes som et kvalitetssikringsprosjekt, og det har dermed ikke vært behov med godkjenning fra regional etisk komite (REK) (12). Personvernombudet hos UNN har godkjent prosjektet. Under datainnhenting ble noen variabler kodet som 1 (ja), 0 (nei) eller 2 (kanskje). Ved statistisk analyse ble disse definert som dikotome, og nei og kanskje ble slått sammen.

5 Resultater

5.1 Ekskluderte pasienter, årsak og gjennomsnittsalder på inkludert populasjon

Det ble på forhånd bestemt at vi skulle gjennomgå 800 journaler fra pasienter som har vært til førstegangs koronar angiografi ved UNN mellom 2011 og 2012. 82 av disse pasientene ble ekskludert fordi disse ikke passet inn i inklusjonskriteriene. Dette utgjør 10,3% av totalpopulasjonen for dette prosjektet. Se for øvrig figur 1 for oppgitt årsak, og antall innenfor hver kategori. Vi har inkludert 348 pasienter fra 2011 og 370 fra 2012. Selv om

problemstillingen til dette prosjektet sier at vi skal undersøke kjennetegn hos brystsmertpasienter med og uten funn ved koronar angiografi, har vi også inkludert pasienter uten brystmerter så lenge de ikke møtte eksklusjonskriteriene.



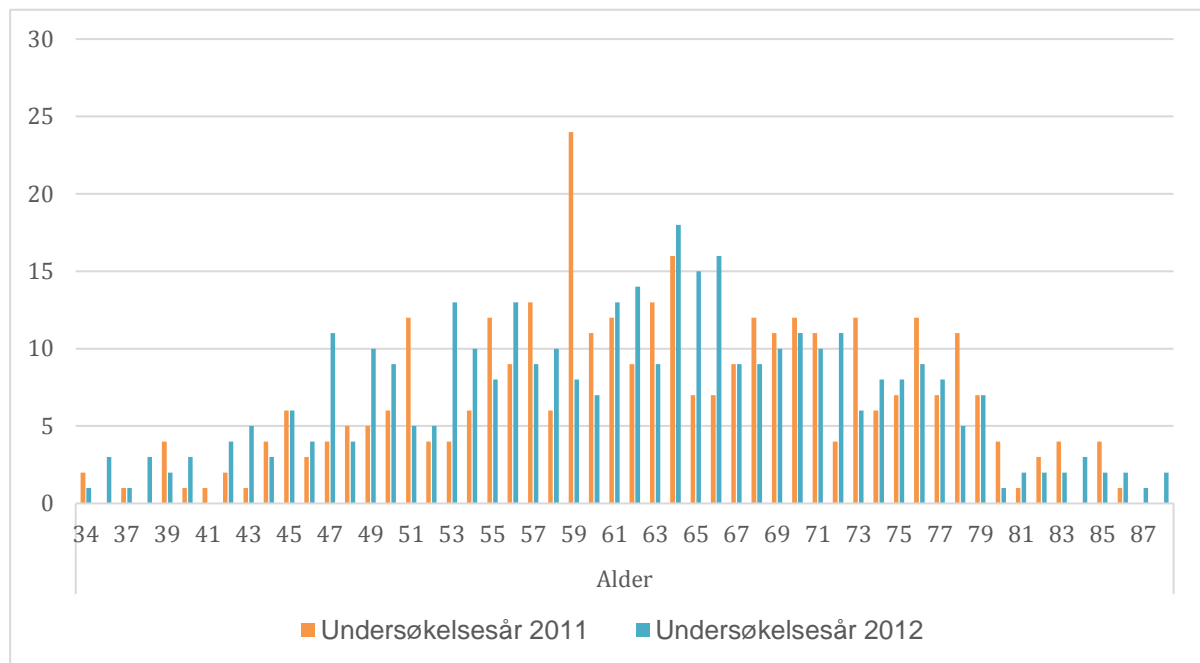
Figur 1: oversikt over inklusjon- og eksklusjonskriterier

Av totalt 800 pasienter opplevde fem komplikasjoner til prosedyren. To pasienter døde som følge av undersøkelsen, verifisert ved obduksjon. En fikk et embolisk infarkt distalt for katetret og en fikk en disseksjon av en koronararterie, som måtte behandles med en stent, mens en fikk hjertetamponade. Dette gir en overordnet prosedyrerelatert komplikasjonsrate på 0,63%, og en mortalitet på 0,25% for vår populasjon (av 800 pasienter).

Noen av variablene visste seg å være vanskelig å registrere. Hvor hyppig pasientene opplever plagene, samt varighet av anginaanfallene er svært sjeldent beskrevet i journaldokumenter, og er derfor ikke blitt registrert. Det er også dårlig beskrevet hvor påvirket pasientene er i

hverdagen, og hvilke begrensninger de opplever på blant annet fysisk kapasitet. Det har vanskeligjort CCS-scoringen så mye, at de fleste pasientene også mangler denne variabelen. Kun 29,8% av mennene og 22,4% av kvinnene hadde nok informasjon i sine journalnotater til at det var mulig å estimere denne scoren.

Målet om å gjennomgå like mange pasienter over og under 60 år ble ikke nådd, kun 43,7% (n=160) av mennene og 40,6% (n=143) av kvinnene var under eller lik 60 år gamle. Vi har ingen oversikt over alderen hos de ekskluderte pasientene Det blir dermed vanskelig å vurdere om det har vært noen skjevfordeling med hensyn til alder hos de ekskluderte pasientene. Gjennomsnittsalderen i den inkluderte populasjonen var for menn $62,09 \pm 11,11$, mens den for kvinner var $62,89 \pm 11,19$. Aldersfordelingen er presentert ved en hjelp av en frekvenstabell i figur 2.



Figur 2 Aldersfordeling, alder fra 34-87 langs x-aksen, frekvens langs y-aksen.

Av 718 inkluderte pasienter var det 366 menn (51,0%). Selv om målet kun var å gjennomgå pasienter henvisst til førstegangs koronar angiografi, så inkluderte vi også pasienter som hadde gjennomført tilsvarende undersøkelse tidligere, men enten med negative funn, eller bare med funn av veggforandringer. 21 (5,7%) av mennene hadde blitt undersøkt med koronar angiografi tidligere, av disse hadde 8 (2,2%) veggforandringer. Tilsvarende tall for kvinner var 28 (8,0%), mens 5 (1,4%) hadde veggforandringer.

5.2 Baseline data

Tabell 3 (vedlegg 9.1.1) inneholder en oversikt over kjønnsfordeling, alder, røykestatus, arvelighet, tidligere sykdommer, registrerte komorbiditeter og medikamentbruk. Tabell 4 (vedlegg 9.1.2) inneholder en oversikt over symptomer vi har registrert. I tabell 5 (vedlegg 9.1.3) finner vi en oversikt over hvor mange som har gjennomført en AEKG-undersøkelse, resultatet av denne, hvorfor undersøkelsen ble avsluttet, hvor mange som har gjennomført andre undersøkelser enn AEKG, antall som tidligere har blitt undersøkt med koronar angiografi, samt hvor mange av pasientene som hadde signifikante stenoser, veggforandringer eller normale koronararterier ved koronar angiografi. Tabell 6 (vedlegg 9.1.4) inneholder en oversikt over hvor mange pasienter som har henholdsvis lav, middels eller høy risiko for tiårs kardiovaskulær død i henhold til NORRISK 2-score.

I tabell 3 ser vi at 182 (49,7%) menn og 178 (50,6%) kvinner hadde diagnostisert hypertensjon. Tilsvarende for hyperlipidemi var henholdsvis 130 (45,5%) menn og 137 (38,9%) kvinner. Vi ser at medikamentbruken var relativt høy, hele 271 (74,0%) menn og 245 (69,6%) kvinner bruke acetylsalisylsyre, tilsvarende for statiner var 246 (67,2%) menn og 206 (58,5%) kvinner. Samlet prevalens av diabetes (type 1 og 2) var 61 (16,7%) menn og 50 (14,2%) kvinner. 93 (25,4%) menn røyket ved undersøkelsestidspunktet, 170 (46,4%) var tidligere røykere. Tilsvarende for kvinner var henholdsvis 74 (21,0%) nåværende røykere, og 120 (34,1%) tidligere røykere.

52 (14,2%) menn hadde diagnostisert diabetes, type 2 utgjorde 51 av disse tilfellene. 37 av disse hadde diabetes type 2 som ble behandlet med en eller flere orale diabetesmedisiner. 14 menn var kostholdsregulert. 11 brukte insulin, hvorav 10 av disse var ved type 2. 40 (11,4%) kvinner hadde diabetes, 31 av disse hadde type 2, hvorav 25 brukte en eller flere orale antidiabetika. 5 av de kvinnelige pasientene med type 2 diabetes brukte insulin. 6 var kostholdsregulert

Av tabell 4 ser vi at bryst smerter samlet og anstrengelsesrelaterte bryst smerter, er relativt utbredt i vår gruppe (hhv 77,0 og 74,9% for menn, og 76,1% og 71,1% for kvinner). Dette betyr at 23,0% av mennene og 23,9% av kvinnene som ble inkludert i undersøkelsen ikke var plaget med bryst smerter. Basert på kriteriene fra de europeiske retningslinjene hadde 145 (39,6%) av mennene og 114 (32,4%) av kvinnene typisk angina, 118 (32,2%) menn og 109 (31,0%) kvinner hadde atypisk angina. 103 (28,1%) menn og 129 (36,6%) kvinner hadde ikke-anginarelaterte symptomer. Dette er retrospektivt subjektivt vurdert av studenten.

Av tabell 5 ser vi at 341 (93,2%) menn og 326 (92,6%) kvinner gjennomførte en AEKG-undersøkelse. Vi har ikke registrert hvorfor 6,8% av mennene og 7,4% av kvinnene ikke gjennomførte denne undersøkelsen, men en hyppig oppgitt årsak var at de ikke hadde mulighet til å gjennomføre en slik undersøkelse (eksempelvis på grunn av pareser eller høy ECOG-status). 28 menn og 30 kvinner ble utredet med scintigrafi, stressekko eller annen funksjonell undersøkelse. Noen ble utredet med bare dette istedenfor AEKG, men en del har gjennomført flere typer funksjonelle undersøkelser, inkludert AEKG. Betraktelig flere menn enn kvinner hadde funn av signifikant stenose ved koronar angiografi, 192 (52,5%) menn kontra 110 (31,3%) kvinner. Flere kvinner enn menn hadde veggforandringer, 106 (30,1%), mot 94 (25,7%) menn.

NORRISK 2 er beregnet retrospektivt, gjennomsnittlig score for menn var $18,16 \pm 11,11\%$, og for kvinner $11,53 \pm 9,58\%$. NORRISK 2 er et uttrykk for 10-årsrisikoen for kardiovaskulære hendelser eller død. I Tabell 6 finnes en oversikt over hvor mange pasienter som har høy, middels eller lav risiko for 10 års-kardiovaskulære hendelser eller død. Vi ser at menn jevnt over har høyere risiko enn kvinner i vår populasjon. Samlet hadde 283 menn (77,3%) høy risiko, mot 131 kvinner (37,2%). 54 menn (14,8%) og 176 kvinner (50%) hadde lav risiko for hjertekarsykdom

Av totalt 718 pasienter hadde 216 (30,1%) et negativt funn ved angiografi, 302 hadde et funn, det vil si $\geq 50\%$ stenose eller positiv FFR-test, mens 200 (27,9%) hadde veggforandringer. Det vil si at 42,1% av pasientene i vår populasjon hadde et funn på koronar angiografi som krevde behandling, enten med PCI eller CABG. Dette stemmer overens med tidligere undersøkelser som viser at kun mellom 30-60% av pasientene som får utført en koronar angiografi har et funn (12, 18).

5.3 Resultat av variansanalyser

Variabler definert som 1 (ja), 0 (nei) eller 2 (kanskje) er omkodet til 1 (ja) eller 2 (nei) ved å slå sammen de i nei og kanskje-gruppen. De er dermed analysert og tolket som dikotome variabler. Variabler bestående av flere alternativer, eksempelvis resultatet av AEKG-undersøkelse eller røykestatus er analysert som multinomiale variabler. Referansenivået har konsekvent vært de som ikke har hatt noe utslag på denne variabelen, eksempelvis de som aldri har røyket, har hatt negativ AEKG-undersøkelse eller ingen symptomer. De er dermed analysert som en gradient, hvor laveste nivå har vært de med lavest risiko eller negative undersøkelser.

Vi har gjennomført variansanalyse (ANOVA) ved å dele variabelen funn i tre: Normale koronararterier (0), veggforandringer (1) eller signifikant stenose (2), for deretter å kjøre ANOVA-analyse mot disse. Resultatet av ANOVA-analysene, oppgitt som en p-verdi, samt prevalens av de ulike variablene er samlet i tabell 7 (vedlegg 9.1.5). Hypertensjon var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos begge kjønn (menn: $p=0,001$, kvinner: $p<0,001$). Diabetesdiagnose var signifikant forbundet med funn hos menn ($p=0,003$), men ikke hos kvinner ($p=0,203$). Diabetes analysert som en gradient etter behandlingsmetode (kosthold, medikamentelt behandlet og/eller med insulin) var også signifikant hos menn ($p=0,011$), men ikke hos kvinner ($p=0,614$). Røykestatus var kun signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos kvinner ($p=0,009$), ikke hos menn ($p=0,149$)

Resultatet av AEKG-undersøkelsen var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos menn ($p=0,004$), og grensesignifikant hos kvinner ($p=0,054$). Ser man på enkeltsymptomer så er de fleste variablene ikke signifikant forbundet med funn. Hos kvinner var symptomer som gir seg ved hvile samt symptomer fra mageregionene signifikant forbundet med funn ved angiografi (hhv. $p=0,015$ og $p=0,041$).

Vi har også analysert AEKG-variabelen som en gradient ut i fra symptomer og hvor mange funn man har. Vi har brukt nivåene ingen symptomer eller funn, et symptom (brystsmerter) eller funn (ST-depresjon, arytmi, supraventrikulær takykardi), samt symptomer og/eller flere funn. ANOVA-analyse viser at det er en signifikant sammenheng mellom symptomer og funn ved AEKG hos menn ($p<0,001$), samt grensesignifikant hos kvinner ($p=0,054$). Typisk angina pectoris vurdert retrospektivt var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos menn ($p<0,001$) og kvinner ($p=0,022$).

5.4 Resultat av logistisk regresjon

Etter å ha utført ANOVA-analyser på samtlige variabler, har vi slått sammen pasientgruppene som enten har normale koronararterier eller bare veggforandringer. Disse fungerer som kontroll-gruppe, mens de med stenose plasseres i case-gruppen. Deretter kan man gjøre univariabel logistisk regresjon hvor man sammenligner disse gruppene og får ut odds ratio (OR) ved å opphøye den logistiske koeffisienten man får ut i e^n .

Resultatet av den univariable logistiske regresjonen er samlet i tabell 8 (vedlegg 9.1.6). Vi har oppgitt konfidensintervall hos de verdiene som er signifikante. På samme måte som ved ANOVA-analyser, har vi analysert mot dikotome variabler, eller mot en gradient når

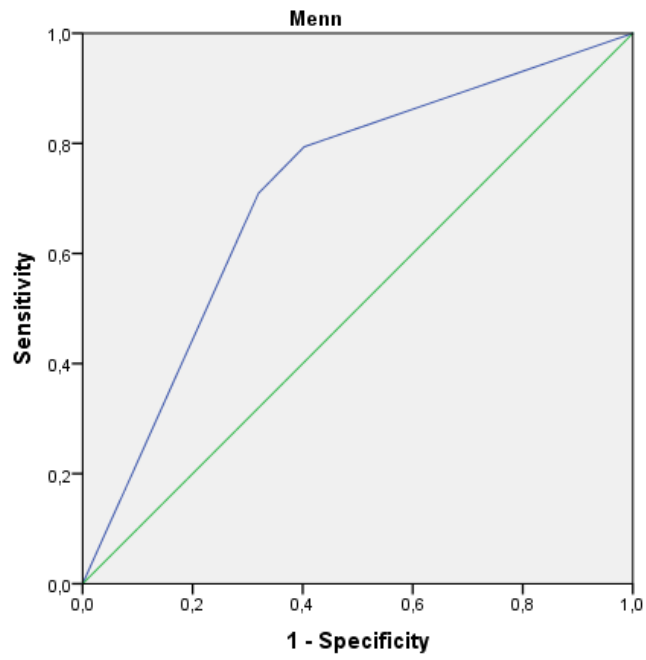
variablene har vært multinomiale. Laveste nivå har fungert som referanse, og har dermed ikke oppgitt noen OR.

Vi ser også her forskjeller mellom menn og kvinner over hvilke verdier som er signifikante. Hypertensjon økte risikoen for funn av stenose hos kvinner signifikant (OR=2,18, $p=0,001$, 95% KI (1,37-3,47)). Diabetesdiagnose risikoen for funn av stenose hos menn (hhv. OR=2,28 ($p=0,006$, 95% KI (1,27-4,11)). Medikamentelt behandlet diabetes økte risikoen for funn hos menn, OR=2,84 ($p=0,015$, 95% KI (1,23-6,58)). Hvordan diabetesen behandles er et mål på diagnosens alvorlighetsgrad.

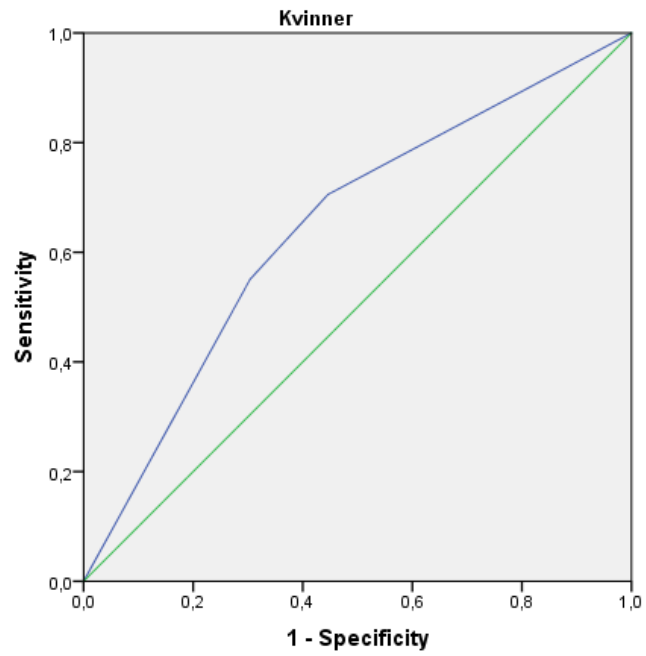
Røyking eller tidligere røyking øket kun sannsynligheten for funn av signifikante stenoser hos kvinner, (hhv. OR=2,05, $p=0,019$, 95% KI (1,12-3,75)) og (OR=2,10, $p=0,006$, 95% KI (1,24-3,55)), ikke hos menn (hhv. OR=1,21, $p=0,514$ og OR=1,28, $p=0,332$). Positiv hereditet for hjertekarsykdom økte jevnt over ikke risikoen for funn ved angiografi, kun hos kvinner med en førstegradsslekting med prematur hjertekarsykdom (OR=1,94, $p<0,045$, 95% KI (1,02-3,69)).

AEKG-undersøkelse tolket som positiv økte sannsynligheten for funn av stenose hos begge kjønn, menn; OR=6,43, $p<0,001$, 95% KI (3,81-10,86), kvinner OR=3,41, $p<0,001$, 95% KI (1,87-6,22). Logistisk regresjon av variabelen med en gradient over AKEG-resultater viser at en slik undersøkelse hvor pasienten utvikler symptomer (brystsmerter) eller har et EKG-funn (ST-depresjon, arytmi eller supraventrikulær takykardi) øker risikoen for funn av stenose hos menn (OR=3,00, $p<0,001$, 95% KI (1,75-5,13)). En AEKG-undersøkelse hvor pasienten utvikler symptomer og/eller flere EKG-funn øker risikoen for funn av stenose ved koronar angiografi hos begge kjønn (menn: OR=9,32, $p<0,001$, 95% KI (4,77-18,22), kvinner OR=2,57, $p=0,008$, 95% KI (1,28-5,15)).

Symptomer forenelig med atypisk angina eller typisk angina økte sjansen for funn av stenose hos menn (hhv. OR=2,65, $p<0,001$, 95% KI (2,60-8,26) og OR=1,82, $p=0,022$, 95% KI (1,76-5,01)). Hos kvinner var det kun symptomer forenelig med atypisk angina som økte sannsynligheten (OR=2,79, $p=0,001$, 95% KI (1,49-5,08)). Høyere NORRISK-status økte ikke sannsynligheten for funn av stenose, bortsett fra hos kvinner med middels risiko (OR=2,04, $p=0,004$, 95% KI (1,25-3,32)). Etter logistisk regresjon har vi plottet resultatet som en Receiver operating characteristics (ROC)-kurve for å kunne beregne sensitivitet og spesifisitet for AEKG-undersøkelsen. Disse er visst som figur 3 og 4.



Figur 3:: ROC-kurve for AEKG-undersøkelse hos menn, totalpopulasjonen



Figur 4: ROC-kurve for AEKG-undersøkelse hos kvinner, totalpopulasjon

Area under the curve (AUC)-verdien for menn ble beregnet til 0,712 (95% KI (0,653-0,770)). Tilsvarende verdi for kvinner ble beregnet til 0,645 (95% KI (0,572-0,718)). Sensitivitet for en AEKG-undersøkelse hos menn er estimert til 79,4%, mens spesifisitet er estimert til 59,7%. Hos kvinner er sensitivitet og spesifisitet estimert til henholdsvis 70,5% og 55,4%. Ved hjelp av Bayes' teorem har vi beregnet positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV). Hos menn er PPV beregnet til 79,5%, mens NPV er beregnet til 59,6%. Tilsvarende hos kvinner er 43,2% og 79,6%.

For å bedre kunne sammenligne oss med Pedersens masteroppgave har vi også beregnet AUC-verdien for AEKG-gradient med enten ingen symptomer eller funn, symptom eller funn og symptomer og/eller flere funn, samt over og under 60 år. Vi har samlet resultatene av disse analysene i tabellen under. Vi har også her estimert PPV og NPV ved hjelp av Bayes' teorem.

	AUC	95% KI	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV
Menn≤60	0,712	0,627-0,797	83,3%	47,7%	52,5%	80,4%
Kvinner≤60	0,605	0,494-0,717	70,3%	41,9%	40,5%	71,5%
Menn>60	0,697	0,620-0,774	82,9,3%	46,5%	79,9%	51,5%
Kvinner>60	0,570	0,480-0,660	57,6%	52,4%	39,7%	69,5%

Tabell 2 Oversikt over AUC-verdi, sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for AEKG-gradient

6 Diskusjon

Vi har i denne oppgaven gjort flere interessante funn. Ikke alle som henvises til koronar angiografi er plaget med brystmerter. Vi har visst at det er en stor forskjell i kardiovaskulær risiko mellom kvinner og menn målt med NORRISK 2. Det er også en kjønnsforskjell når det kommer til enkeltfaktorer som kan disponere for senere kardiovaskulær sykdom. Ved hjelp av logistisk regresjon har vi visst at symptomer forenelig med angina pectoris, og positivt resultatet av AEKG-undersøkelsen er sterkt forbundet med senere funn av stenose ved koronar angiografi.

En skjevhet i hvilke pasienter som ikke møtte inklusjonskriteriene og ble ekskludert, førte til at den endelig inkluderte populasjonen ikke stemte helt overens med den populasjonen vi hadde sett før oss når oppgaven ble formulert. Tall fra Norsk register fra invasiv kardiologi (NORIC) viser at flere menn enn kvinner undersøkes med koronar angiografi, samt at

gjennomsnittlig alder ligger et sted mellom 60-69 års alder (13), noe som stemmer mer overens med vår populasjon.

Vi har ikke registrert om de komplikasjonene vi har funnet har forekommet på selve PCI-laboratoriet eller senere på avdeling. Målet med denne oppgaven var heller ikke å se på komplikasjoner ved prosedyren. I årsrapporten fra NORIC skiller man på komplikasjoner oppstått på laboratoriet og avdeling. I vår populasjon var mortaliteten 0,25%. I årsrapporten til NORIC fra 2015 oppgis en samlet mortalitet for koronar angiografi og PCI, samt elektive og akutte prosedyrer til 0,6% (11). Vi kan dermed ikke automatisk sammenligne våre funn med årsrapporten.

6.1 Effekten av kjente risikofaktorer

182 menn (49,7%) og 178 (50,6%) kvinner hadde ved undersøkelsestidspunktet diagnostisert hypertensjon. Med tanke på gjennomsnittsalderen i denne populasjonen (rundt 62 år for begge kjønn) så er ikke denne relativt høye prevalensen av hypertensjon særlig overraskende. Dette korrelerer med funn fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT-undersøkelsen) ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) (19). Hypertensjon er en risikofaktor for å utvikle av aterosklerose, og ANOVA-analyser viser at hypertensjon var signifikant forbundet med funn på koronar angiografi hos begge kjønn i vår populasjon (menn: $p=0,001$, kvinner: $p<0,001$). Logistisk regresjon viste at hypertensjon kun økte risikoen for funn av stenose hos kvinner signifikant (OR=2,18, $p=0,001$, 95% KI (1,37-3,47)), dette var ikke tilsvarende for menn (OR=1,33, $p=0,172$).

130 (35,5%) menn og 137 (38,9%) kvinner hadde diagnostisert hyperlipidemi. Sammenlignet med normalbefolkningen er dette et relativt høyt antall (20). Hyperlipidemi er også en risikofaktor for å utvikle aterosklerose. I vår populasjon var hyperlipidemi grensesignifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos kvinner ($p=0,005$), ikke hos menn ($p=0,093$).

Totalprevalens av diabetes i Norge er estimert til ca. 4%, hvorav diabetes type 2 utgjør 3,8%. Insidensen av sykdommen øker kraftig med alder, derfor vil prevalens være høyere i en eldre populasjon. Det er estimert at 11% av alle 80-åringer bruker en eller annen form for blodsukkersenkende legemidler (21). Prevalensen i vår populasjon som er yngre, er høyere enn dette; 15,5%, hvorav type 2 utgjør minimum 11,4%. 8.6% bruke orale antidiabetika.

Vi har registrert HbA1c-verdien hos alle pasientene som har fått dette målt under oppholdet på UNN. Dette har latt oss inkludere de som av ulike grunner ikke har fått en

diabetesdiagnose, men som samtidig har hatt en slik verdi over 6,5%, i diabetesgruppen. Av tabell 3 ser vi at det totale antallet pasienter med diabetes er hhv. 61 (16,7%) menn og 50 (14,2%) kvinner. Diabetesdiagnose var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos menn (hhv. $p=0,003$), men ikke hos kvinner (hhv. $p=0,203$). Logistisk regresjon gir en tilsvarende OR for funn av stenose på hhv 2,28 ($p=0,006$, 95% KI (1,27-4,11)). Vi har også analysert effekten av diabetes på funn av stenose etter alvorlighetsgrad målt med behandlingsmodalitet (kosthold, orale antidiabetika eller insulin). Det var en signifikant sammenheng med funn av stenose og diagnosens alvorlighetsgrad hos menn, men ikke hos kvinner. Medikamentelt behandlet diabetes økte sjansen for funn signifikant hos menn (OR=2,84, $p=0,015$, 95% KI (1,23-6,58)). Dette stemmer ikke overens med tidligere funn som sier at HbA1c er en prediktor hos begge kjønn (3).

Vi antar det er kjent for de fleste at det er en arvelig komponent ved risiko for hjertekarsykdom, da særlig premature tilfeller. Det som kanskje ikke er like kjent er at dette må stratifiseres i form av om dette er førstegradsslektninger eller ikke, hvor mange førstegradsslektninger (1 eller ≥ 2), samt alder. Premature tilfeller er hos menn definert som ≤ 55 år, hos kvinner ≤ 65 (3). Dette er noe som kommer frem i en del henvisninger. Ved registrering av arvelighet for hjertekarsykdom tok vi høyde for nettopp dette ved også å inkludere variabelen familieopphopning.

144 (39,3%) av mennene og 94 (26,7%) kvinner hadde ingen arvelighet for hjertekarsykdom. 54 (14,8%) menn og 55 (15,6%) kvinner hadde fått oppgitt arvelighet for hjertekarsykdom uten at dette var spesifisert nærmere. 70 (19,1%) menn og 83 (23,6%) kvinner hadde arvelighet for prematur hjertesykdom hos en førstegradsslektning. Tilsvarende for to eller flere førstegradsslektninger var henholdsvis 24 (6,6%) og 50 (14,2%).

ANOVA-analysene våre viste at overall arvelighet for hjertekarsykdom ikke var signifikant forbundet med funn under koronar angiografi hos noen av kjønnene. Logistisk regresjon viste at prematur hjertesykdom hos en førstegradsslektning var en signifikant risikofaktor for funn av stenose ved koronar angiografi hos kvinner (OR=1,94, $p<0,045$, 95 KI (1,02-3,69)).

Hele 74 (20,2%) menn og 70 (19,9%) kvinner manglet informasjon om dette i sine journaldokumenter. At nærmere 1 av 5 pasienter mangler informasjon om arvelighet i journaldokumenter er relativt overraskende siden dette er en viktig variabel når det kommer til å beregne risiko for hjertekarsykdom. Forklaringen på at våre analyser ikke viste en

signifikant sammenheng kan være at såpass mange pasienter manglet informasjon om nettopp dette.

Svært mange av pasientene vi inkluderte brukte legemidler. 196 (53,6%) av mennene og 188 (53,4%) kvinner brukte betablokkere. Hele 271 (74,0%) menn og 245 (69,6%) kvinner brukte acetylsalisylsyre, mens 246 (67,2%) menn og 206 (58,5%) brukte en eller annen form for lipidsenkende legemidler, da hovedsakelig statiner. Vi har ikke registrert indikasjon for bruk, men regner med at de vanligste indikasjonene enten er primærprofylakse eller oppstart i påvente av koronar angiografi, siden prevalensen av tidligere koronarsykdom, hjerneslag, hjertesvikt og klaffepatologi er lav (hhv 4,6%, 4,9%, 3,6% og 5,5% for menn, og 3,7%, 6,0%, 3,4% og 6,8% for kvinner). 85% av pasientene som gjennomførte en AEKG-undersøkelse mangler informasjon om betablokkere ble seponert i forkant av undersøkelsen. Bruk av betablokkere kan påvirke resultatet av en slik undersøkelse i negativ retning. Det er dermed en viss sannsynlighet for at en del pasienter har gjennomført en slik undersøkelse samtidig som de bruke et slikt legemiddel, men dette er noe som er vanskelig for oss å vurdere.

Røykestatus var signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi hos kvinner ($p=0,009$), men ikke hos menn. Nåværende røyking kom ut som signifikant risikofaktor hos kvinner (OR=2,05, $p=0,019$, 95% KI (1,12-3,75)). Det samme gjorde tidligere røyking hos kvinner (OR=2,10, $p=0,006$, 95% KI (1,24-3,55)). Dette stemmer ikke overens med tidligere kunnskap som fastslår at røyking er en risikofaktor hos begge kjønn (3). Den mest sannsynlige forklaringen på dette kan være at vår populasjon er liten, noe som reduserer styrken i de statistiske analysene.

6.2 AEKG

Hos menn var en AEKG-undersøkelse konkludert som positivt signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi ($p=0,004$), og grensesignifikant hos kvinner ($p=0,054$).

Tilsvarende var en gradient som løper fra ingen funn eller symptomer, til symptomer og/eller flere funn (menn: $p<0,001$, kvinner: $p=0,054$). Ser man på enkeltfaktorer man undersøker under en slik undersøkelse var utvikling av ST-depresjoner samt symptomer under belastning (vanligvis brystmerter) signifikant forbundet med funn under angiografi hos menn (begge: $p<0,001$). Tilsvarende enkeltfaktorer var ikke signifikant hos kvinner.

Logistisk regresjon viser at AEKG-undersøkelse kan være et svært godt verktøy når det kommer til å selektare pasienter til koronar angiografi. Positivt AEKG-undersøkelse var sterkt forbundet med funn av stenose ved koronar angiografi hos menn (OR=6,43, $p<0,001$, 95% KI

(3,81-10,86)) og hos kvinner (OR=3,41, $p<0,001$, 95% KI (1,87-6,22)). Logistisk regresjon viser også at en AEKG-undersøkelse hos menn hvor pasienten utvikler enten symptomer i form av brystmerter, eller har et funn på EKG øker sjansen for funn av stenose under koronar angiografi (OR=3,00, $p<0,001$, 95% KI (1,75-5,13)). En undersøkelse hvor pasienten utvikler enten symptom samt EKG-funn eller flere EKG-funn øker sjansen for funn av stenose signifikant hos begge kjønn. Hos menn øker også verdien svært mye kontra bare ved et funn (menn: OR=9,32, $p<0,001$, 95% KI (4,77-18,22), kvinner OR=2,57, $p=0,008$, 95% KI (1,28-5,15)).

Analyse av de dikotome variablene ST-depresjon samt symptomer under AEKG viser også at disse to disponerer for funn av stenose ved koronar angiografi hos menn (hhv. OR=4,15, $p<0,001$, 95% KI (2,61-6,60) og OR=2,94, $p<0,001$, 95% KI (1,77-4,89)). Dette er i samsvar med funn fra masteroppgaven til Morten Pedersen fra 2013, som fastslår at AEKG er godt egnet til å selekttere pasienter til koronar angiografi (12), samt funnene til Lauer et al. 2007 som viser at AEKG er et godt verktøy til å selekttere pasienter til senere koronar angiografi (16).

Ved hjelp av ROC-kurver ble AUC beregnet. For menn ble denne verdien beregnet til 0.712 (95% KI (0,653-0,770)), for kvinner ble AUC beregnet til 0,645 (95% KI (0,572-0,718)).

Disse verdiene regnes ikke som særlig høye, men er likevel godt over 0,5 som regnes som en lite egnet AUC-verdi, mens verdier over 0,7 kan regnes som en akseptabel verdi (22). Basert på dette kan man si at AEKG er bedre egnet til å selekttere menn enn kvinner i vår populasjon.

Sensitivitet ble hos menn er estimert til 79,4%, spesifisitet til 59,7%, PPV=79,5% og NPV=59,6%. Tilsvarende hos kvinner er estimert til henholdsvis 70,5% og 55,4%, mens PPV og NPV ble beregnet til 43,2% og 79,6%. Dette er beregnet mot testens evne til å predikere stenose. Ved en AEKG-undersøkelse finnes det en rekke faktorer som kan påvirke resultatet av testen, eksempelvis prevalens av stenose hos den undersøkte befolkningen, og dermed testens tekniske egenskaper. Det er dermed vanskelig å vurdere hvorvidt vår beregnede tekniske egenskaper er akseptable for en slik undersøkelse (15).

Vi beregnet også de tekniske egenskapene til en AEKG-undersøkelse for menn og kvinner med et skille på 60 år, og med en variabel designet som en gradient fra ingen symptomer eller EKG-funn til symptomer og/eller et eller flere EKG-funn. Grunnen til at dette ble gjort var for å kunne sammenlikne våre resultat fra Pedersens masteroppgave som brukte en lignende variabel. Vi har oppsummert våre funn og beregninger i tabell 2.

Sensitivitet ble hos menn under 60 år estimert til 83,3%, spesifisitet til 47,7%, PPV=52,5% og NPV=80,4%. Tilsvarende hos kvinner er estimert til henholdsvis 70,3% og 41,9%, mens PPV og NPV ble beregnet til 40,5% og 71,5%. Dette er beregnet mot testens evne til å predikere stenose. Pedersen beregnet også en AUC-verdi for menn under 60 år til 0,8 mens den for kvinner var 0,7. Vi har beregnet tilsvarende verdier til 0,712 og 0,605. Det som er likt mellom våre og hans verdier, er at AEKG er bedre til å selektene menn enn kvinner.

Våre beregnede tekniske egenskaper hos en AEKG-undersøkelse er jevnt over dårligere enn det som ble funnet i masteroppgaven til Pedersen fra 2013, hvor NPV ble beregnet til 83% hos menn og 87% hos kvinner (12). En mulig forklaring på dette kan være forskjell i studiepopulasjon. I hans oppgave ble 450 pasienter under 60 år inkludert. Vi har i vår populasjon inkludert 718, hvorav 285 (39,7%) var under 60 år.

6.3 Anginasymptomer

Ut ifra tabell 2 ser vi at 259 (36,1%) av pasientene hadde symptomer forenelig med typisk angina. 227 (31,6%) hadde symptomer forenelig med atypisk angina. Det har likevel vært svært vanskelig å bedømme hvor plaget pasientene har vært av sine symptomer, og bare 188 (26,2%) hadde nok informasjon i sine journaldokumenter til at de kunne plassere pasientene i en CCS-klasse. Vi kan dermed ikke si særlig mye om våre pasienters funksjonsnivå.

Ved utredning av mistenkte anginapasier står anamnesen sentralt. Det er viktig å få fram pasientens symptomer, samt hva som lindrer smertene. Basert på anamnesticke opplysninger kan man deretter klassifisere symptomene ut ifra de europeiske retningslinjene som enten typisk, atypisk eller ikke forenelig med angina. Vi har samlet inn informasjon om en rekke symptomer som vi har analysert enkeltvis.

Veileder har kodet en variabel som baserer seg på de europeiske retningslinjer, denne er delt i fire: Typisk angina, atypisk angina, ikke angina samt ingen symptomer. Denne variabelen var signifikant forbundet med funn under koronar angiografi hos begge kjønn (menn $p < 0,001$, kvinner $p = 0,008$). Logistisk regresjon viser at atypisk angina disponerer for funn under koronar angiografi (menn: OR=4,65, $p < 0,001$, 95% KI (2,60-8,26), kvinner OR=2,79, $p = 0,001$, 95% KI (1,49-5,21)), samt at symptomer forenelig med typisk angina øker risikoen for funn av stenose hos menn (OR=1,82, $p = 0,022$, 95% KI (1,09-3,03)).

Datainnsamler har retrospektivt gått gjennom datasettet og subjektivt vurdert om pasientene har typisk angina, atypisk angina eller symptomer ikke forenelig med angina. 145 (39,6%)

menn og 114 (32,4%) kvinner hadde symptomer forenelig med typisk angina ifølge de europeiske retningslinjene. Også denne variabelen var signifikant relatert til funn under koronar angiografi (menn $p < 0,001$, kvinner $p = 0,022$). Atypisk angina vurdert retrospektivt økte sjansen for funn hos begge kjønn (menn: OR=2,970, $p < 0,001$, 95% KI (1,76-5,01)), kvinner: (OR=2,14, $p = 0,007$, 95% KI (1,23-3,71)), samt at symptomer forenelig med typisk angina øker risikoen for funn av stenose hos menn (OR=1,89, $p = 0,02$, 95% KI (1,10-3,25)).

Basert på dette kan man si at pasientens symptomer er viktig å avklare når man vurderer å henvise pasienter til koronar angiografi. Symptomer forenelig med angina øker risikoen for funn hos begge kjønn.

6.4 Oppfølging og videre behandling

Denne oppgaven er designet som en retrospektiv case-kontroll-studie, vi har dermed ikke fulgt opp pasientene etter de har vært til utredning med koronar angiografi, og eventuell behandling. Det vil si medikamentell profylakse ved veggforandringer, PCI eller CABG ved stenose. Vi kan dermed ikke si noe om mortalitet i vår pasientpopulasjon. Det vi derimot kan si noe om er at svært mange av pasientene våre ble behandlet med primærprofylaktiske medikamenter, eksempelvis statiner, acetylsalisylsyre og/eller betablokkere. Disse medisinene ble seponert hos mange av pasientene som fikk påvist normale koronararterier ved koronar angiografi.

Pasienter som fikk påvist veggforandringer fortsatte ofte på disse medisinene i tråd med europeiske og nasjonale retningslinjer (3, 4). 27 menn og 41 kvinner hadde symptomer forenelig med typisk angina, men normale koronararterier, tilsvarende for veggforandringer var henholdsvis 26 og 27. Ifølge den danske studien (Jespersen et al 2012) (6) er deres risiko for kardiovaskulære hendelser økt sammenlignet med en normalbefolkning, både for de med normale arterier, og for de med veggforandringer.

Vi ser også at særlig menn i vår populasjon har høy risiko for hjertekarsykdom, til sammen 77,3% hadde en NORRISK-score forenelig med høy 10-årsrisiko for kardiovaskulær død innenfor sin aldersgruppe, tilsvarende for kvinner var 37,2%. Våre analyser viser at pasientens NORRISK2-status er signifikant forbundet med funn ved koronar angiografi (menn: $p = 0,001$, kvinner: $p < 0,001$). Logistisk regresjon var ikke like tydelig, og kun middels risiko hos kvinner økte sannsynligheten for funn av stenoser ved angiografi (OR=2,04, $p = 0,005$ 95% KI (1,25-3,32)). Vi har ikke brukt noen av scoringsverktøyene som ble brukt i studiene til Jensen et al. 2012 (17) eller Bittencourt et al. 2016 (5). Essensen i det de kom

frem til var at moderne scoringsverktøy, som NORRISK 2 er en del av, bedre predikerer hvilke pasienter som har signifikante stenoser eller ikke. Våre funn er ikke helt i samsvar med dette.

Alle pasientene som fikk påvist signifikant stenose ved koronar angiografi, ble behandlet med revaskularisering og videre med medikamentell behandling etter nasjonale retningslinjer ved indikasjon. Avhengig av lokalisering av stenosen, hvor utbredt den var og hvor mange koronararterier som var affisert så ble de enten behandlet med PCI eller CABG. Dette er i overensstemmelse med funn fra FAME II-studien (De Bruyne et al. 2012) som viste at optimal behandling av signifikante stenoser var en kombinasjon av PCI eller CABG og optimal medisinsk behandling (10).

Ingen av våre pasienter ble utredet initialt med CT-angiografi. Sammenligner man våre funn med studien til Douglas et al. fra 2015, så viser også våre funn at en initial strategi med AEKG er en god start ved mistenkt stabil koronarsykdom, samt at det er et viktig beslutningsverktøy når man vurderer videre henvisning til eventuell koronar angiografi. Den eneste fordelen med CT var at en slik undersøkelse førte til færre angiografier med negativt resultat. Dette er en problemstilling vi ikke har undersøkt i vår oppgave (23).

6.5 Svakheter og styrker med oppgaven, samt potensielle feilkilder

NORRISK 2 er beregnet retrospektivt. En variabel i denne scoren er systolisk blodtrykk. Vi har brukt blodtrykkverdien som ble målt på UNN ved innkomst før koronar angiografi. Vi vet ikke kvaliteten på disse blodtrykkmålingene. Siden mange faktorer påvirker blodtrykket inkludert måletekniske, introduserer dette en svakhet i risikoberegningen (3). Hereditet for hjertekarsykdom inngår som en faktor i NORRISK 2, at såpass mange pasienter manglet informasjon om nettopp dette introduserer enda en feilkilde i denne beregningen.

Når vi har beregnet AEKGs tekniske egenskaper er det en del svakheter knyttet til prevalens av stenose. For beregningene knyttet til totalpopulasjonen har vi hentet prevalensverdiene oppgitt hos bakgrunnspopulasjonen til UNN som er oppgitt i NORICs årsrapport fra 2015. Vi har dermed brukt prevalenstall fra 2015 i beregningene, noe som påvirker overførbarheten av disse funnene. Vi hentet ut tilsvarende prevalenstall for de over 60 år fra samme rapport, mens prevalens hos de under 60 er hentet fra angiografidatabasen til UNN fra 2011 og 2012.

Et interessant funn er knyttet til variabelen <<ikke-anginøse-symptomer>>. Dette var en variabel som ble brukt når studenten vurderte det dithen at pasientens symptomer ikke var

forenelig med angina pectoris. ANOVA-analyse viser at studenten var signifikant bedre å vurdere dette hos menn ($p=0,001$), kontra hos kvinner ($p=0,139$). En mulig forklaring på dette kan være at stabil koronarsykdom har et mer klassisk preg hos menn enn hos kvinner (4). En annen mulig forklaring kan være manglende erfaring og kompetanse hos den som har vurdert dette.

En styrke ved oppgaven er at pasientgrunnlaget er basert på et randomisert uttrekk fra angiografidatabasen til UNN. Dette reduserer sjansen for seleksjonsbias. Det finnes dog en del svakheter med denne databasen, blant annet er det en del feil med selve registreringen av pasientene. Eksempelvis har pasienter som har blitt henvist til akutt koronar angiografi, blitt registrert som elektive pasienter. Vi ser at disse pasientene utgjør den største gruppen som ble ekskludert.

Når vi har gått gjennom journalene har vi konsekvent lest angiografi/PCI-epikrisen sist. Dette for å være mest mulig blindet for resultatet av undersøkelsen når man leser gjennom de andre journaldokumentene (henvisninger, resultat av andre undersøkelser inkludert AEKG). Det er likevel en viss subjektivitet i noen av registreringene vi har gjort. Resultatet av ulike undersøkelser har ikke alltid blitt angitt av ansvarlig lege, slik at forfatteren selv har måttet tolke undersøkelsen. Dette gjelder særlig noen AEKG-undersøkelser.

7 Konklusjon

Vi har i denne oppgaven visst at ikke alle som henvises til koronar angiografi med mistenkt koronarsykdom er plaget med brystmerter. Våre funn viser at dette er en heterogen gruppe pasienter med et stort aldersspenn og variasjon i symptomer og plager. Kun et mindretall av pasientene har tilstrekkelig informasjon i sine journalnotater til å vurdere hvor mye deres plager påvirker funksjonsnivået i dagliglivet.

Vår populasjon er preget av en selektert gruppe mennesker med flere risikofaktorer for hjertekarsykdom. Mange har hypertensjon og/eller hyperlipidemi. Prevalensen av diabetes er høy. Mange røyker eller har røyket tidligere. Svært mange bruker medikamenter ut i fra det vi antar er en primærprofylaktisk indikasjon.

Det er flere forskjeller mellom menn og kvinner av hva som øker sannsynligheten for funn av stenose ved koronar angiografi. Hypertensjon er signifikant forbundet med funn hos begge kjønn. Hyperlipidemi kun hos kvinner. Diabetesdiagnose er kun signifikant forbundet med funn hos menn, mens pasientens røykestatus kun var tilsvarende hos kvinner.

Basert på NORRISK 2-score har mange pasienter i vår populasjon en høy risiko for fremtidig hjertekarsykdom, hvorav menn jevnt over har høyere risiko sammenlignet med kvinner. Dette vises også i den store kjønnsforskjellen i prevalens av funn av stenose ved koronar angiografi. Våre analyser viser også at det er en signifikant sammenheng mellom NORRISK 2-scoren og funn ved koronar angiografi.

Vi har vist at det er en signifikant sammenheng mellom funn ved koronar angiografi og symptomer hos begge kjønn. Selv om våre funn viser at AEKG var en bedre test hos menn enn hos kvinner, så er likevel AEKG et godt egnet verktøy til å selektere pasienter hos begge kjønn videre til koronar angiografi. Våre funn viser at man i klinisk praksis bør stole mer på svarene man får ved anamneseopptak, vurdering av risikofaktorer, samt svaret på undersøkelsene man gjør.

8 Referanser

1. Taubman M, Fallon J, Schechter A, et al. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;Jul;78(1):200-4.
2. Zhao X. Pathogenesis of atherosclerosis UpToDate: Wolters Kluwer; 2016 [cited 2017 22 mai]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-atherosclerosis?source=search_result&search=atherosclerosis&selectedTitle=1~150
3. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. 2009.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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* august 2013;(2013) 34 (38):2949-3003.
5. Bittencourt M, Hulten E, Polonsky T, et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*. Juli 2016;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396. Epub 2016 Jul 13.
6. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm S, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;Mar;33(6):734-44:11.
7. Selmer R, Iglund J, Ariansen I, et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(7):773-82.
8. Helsedirektoratet. NORRISK 2-tabell: Helsedirektoratet; 2017 [cited 2017 17 mai]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/horinger/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/seksjon?Tittel=riskovurdering-og-grense-for-9916>.
9. Grech E. Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *The BMJ*. 2003;BMJ 2003;326:1027.
10. De Bruyne B, Pijls N, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *The new england journal of medicine*. 2012;367 (11):11.
11. Hovland S, Seifert R, Rotevatn S. Norsk register for invasiv kardiologi, årsrapport 2015. Nasjonalt Servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. 2015.
12. Pedersen M. Kan kardiovaskulær risikoprofil identifisere hvilke elektive brystsmertepasienter som har koronare stenoser ved invasiv angiografisk undersøkelse? . Masteroppgave UiT. 2013.
13. Hovland S, Seifert R, Rotevatn S. Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC), Årsrapport for 2015 med plan for forbedringstiltak 2016 [cited 2017 15 mai]. Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/7_arsrapport_2015_noric.pdf.

14. Tavakol M, Ashraf S, Brener S. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science* 2012;Vol. 4, No. 1; January 2012.
15. Erikssen G, Bodegard J, Erikssen J. Arbeids-EKG. *Tidsskr Nor Legeforen*. 5 februar 2004;Nr. 3, 5. februar 2004(2004; 124:339-41).
16. Lauer M, Pothier C, Magid D, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med*. Desember 2007;2007 Dec 18;147(12)::821-8.
17. Jensen J, Voss M, Hansen V, et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis*. Februar 2012;2012 Feb; 220(2):557-62.
18. Schirmer H, Pedersen M, Trovik, T. Pretest characteristics of elective patients < 60 years with chest pain and no known coronary heart disease referred to angiography. Poster Norsk cardiologisk selskap høstmøte 2013. 2013.
19. HUNT forskningscenter. Folkehelse i endring, Helseundersøkelsen Nord-Trøndelag, HUNT 1 (1984-86) – HUNT 2 (1995-97) – HUNT 3 (2006-08). 2011.
20. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2011;32:1769–818.
21. Gulseth H, Stene L, Strøm H. Folkehelse rapporten i Norge 2014 [Nettside]. 2014 [cited 2017 10 mai]. Available from: [https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-og-sykdom/#vel-4-prosent-av-befolkningen-har-diagnosen-diabetes](https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-og-sykdom/#vel-4-prosent-av-befolkningen-har-diagnosen-diabetes).
22. Traeger A, Henschke N, Hubscher M, et al. Development and validation of a screening tool to predict the risk of chronic low back pain in patients presenting with acute low back pain: a study protocol. *BMJ open*. 2015;5(7):e007916.
23. Douglas P, Hoffmann U, Patel M, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-1300 April 2, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1415516. April 2015.

9 Oversikt over vedlegg

9.1 Tabeller

- 9.1.1** Baseline data, tabell 3
- 9.1.2** Baseline data, tabell 4
- 9.1.3** Baseline data, tabell 5
- 9.1.4** Oversikt NORRISK 2-score i vår populasjon, tabell 6
- 9.1.5** Prevalens av ulike variabler sammenlignet med resultat av koronar angiografi samt resultat av ANOVA-analyser, tabell 7
- 9.1.6** Oversikt over logistisk regresjon, tabell 8
- 9.1.7** Oversikt over de ulike variablene, samt lovlige verdier

9.2 Veiledningskontrakt for masteroppgave medisin

9.3 Sammendrag av kunnskapsevalueringer

- 9.3.1** Jespersen, L; Hvelpsund, A; Abildstrøm, SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;Mar;33(6):734-44:11.
- 9.3.2** Douglas, PS; Hoffmann, U; Patel, MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-1300 April 2, 2015 DOI: 101056/NEJMoa1415516. April 2015.
- 9.3.3** De Bruyne, B; Pijls, NHJ; Kalesan, B et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *The new england journal of medicine*. 2012;367 (11):11.
- 9.3.4** Lauer, MS; Pothier, CE; Magid, DJ et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med*. Desember 2007;2007 Dec 18;147(12)::821-8.
- 9.3.5** Bittencourt, MS; Hultén, E; Polonsky, TS et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*. Juli 2016. Epub 2016 Jul 13.
- 9.3.6** Jensen, JM; Voss, M; Hansen, VB et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis*. Februar 2012;2012 Feb; 220(2):557-62.

Vedlegg 9.1.1 Baseline data, tabell 3			
Pasientkarakteristikk	Menn	Kvinner	Samlet
Total antall pasienter	366 (51,0%)	352 (49,0%)	718
Gjennomsnittlig alder	62,09±11,11	62,89±11,19	62,48±11,15
Andel ≤60 år	160 (43,7%)	143 (40,6%)	303 (42,2%)
Røykestatus			
Røyker	93 (25,4%)	74 (21,0%)	167 (23,3%)
Tidligere røyker	170 (46,4%)	120 (32,1%)	290 (40,4%)
Aldri røyket	98 (26,8%)	153 (43,5%)	251 (35,0%)
Ukjent	5 (1,4%)	5 (1,4%)	10 (1,4%)
Heriditet			
Ingen	144 (39,3%)	94 (26,7%)	238 (33,1%)
Familieopphopning	54 (14,8%)	55 (15,6%)	109 (15,2%)
Prematur hos 1 slektning	70 (19,1%)	83 (23,6%)	153 (21,3%)
Prematur hos ≥2 slektning	24 (6,6%)	50 (14,2%)	74 (10,3%)
Ukjent	74 (20,2%)	70 (19,9%)	144 (20,1%)
Gjennomsnittlig KMI	28,03±4,80	26,90±4,97	27,48±4,91
Gjennomsnittlig systolisk BT ved innkost	143,07±20,91	142,54±20,58	142,81±20,74
Gjennomsnittlig diastolisk BT ved innkost	84,7±12,50	84,86±12,50	84,77±12,57
Gjennomsnittlig puls ved innkost	67,9±11,09	69,82±13,19	68,83±12,20
Tilstrekkelig informasjon til CCS-score	109 (29,8%)	79 (22,4%)	188 (26,2%)
NORRISK henvisning	4 (1,1%)	2 (0,6%)	6 (0,8%)
Hjertesvikt	13 (3,6%)	12 (3,4%)	25 (3,5%)
Klaffepatologi	20 (5,5%)	24 (6,8%)	44 (6,1%)
Hjerneslag	18 (4,9%)	21 (6,0%)	39 (5,4%)
Tidligere koronarsykdom	17 (4,6%)	13 (3,7%)	30 (4,2%)
Hypertensjon	182 (49,7%)	178 (50,6%)	360 (50,1%)
Hyperlipidemi	130 (35,5%)	137 (38,9%)	267 (37,2%)
Medikamenter			
Nitroglyserin	105 (28,7%)	99 (28,1%)	204 (28,4%)
ACEH/ATII	139 (38,0%)	105 (29,8%)	244 (34,0%)
Betablokker	196 (53,6%)	188 (53,4%)	384 (53,5%)
Diuretika	69 (18,9%)	91 (25,9%)	160 (22,3%)
ASA	271 (74,0%)	245 (69,6%)	516 (71,9%)
Ca-antagonist	58 (15,8%)	44 (12,5%)	102 (14,2%)
Statin	246 (67,2%)	206 (58,5%)	452 (63,0%)
Nitrat	33 (67,2%)	34 (9,7%)	67 (9,3%)
Diabetes	61 (16,7%)	50 (14,2%)	111 (15,5%)
Diabetes type 1	1 (0,3%)	9 (2,6%)	10 (1,4%)
Diabetes type 2	51 (13,9%)	31 (8,8%)	82 (11,4%)
Medikamentbehandlet	37 (10,1%)	25 (7,1%)	62 (8,6%)
Insulin (uavhengig av type)	11 (3,0%)	14 (4,0%)	25 (3,5%)
Diabetes basert på HbA1c ≥ 6,5%	47 (12,8%)	41 (11,6%)	88 (12,3%)

Vedlegg 9.1.2 Baseline data, tabell 4	Menn	Kvinner	Samlet
Symptomer:			
Sentrale brystmerter	282 (77,0%)	268 (76,1%)	550 (76,6%)
Anstrengelsesrelaterte brystmerter	274 (74,9%)	261 (74,1%)	535 (74,5%)
Symptomer ved anstrengelse	286 (78,1%)	228 (64,8%)	514 (71,6%)
Gir seg ved hvile	151 (41,3%)	111 (31,5)	262 (36,5%)
Gir seg med nitro	80 (21,9%)	82 (23,3%)	162 (22,6%)
Mage	12 (3,3%)	17 (4,8%)	29 (4,0%)
Arm	69 (18,9%)	63 (17,9%)	132 (18,4%)
Hals/kjeve	54 (14,8%)	96 (27,3%)	150 (20,9%)
Skulder	24 (6,6%)	32 (9,1%)	56 (7,8%)
Dyspne	179 (48,9%)	181 (51,4%)	360 (50,1%)
Palpitasjon	22 (6,0%)	32 (9,1%)	54 (7,5%)
Ikke anginøse symptomer	11 (3,0%)	14 (4,0%)	25 (3,5%)
Typisk angina	145 (39,6%)	114 (32,4%)	259 (36,1%)
Atypisk angina	118 (32,2%)	109 (31,0%)	227 (31,6%)
Ikke angina	103 (28,1%)	129 (36,6%)	232 (32,3%)

Vedlegg 9.1.3 Baseline data, tabell 5	Menn	Kvinner	Samlet
Total antall pasienter	366	352	718
AEKG	341 (93,2%)	326 (92,6%)	667 (92,9%)
Resultat AEKG			
Negativ	120/341 (35,2%)	125/326 (38,3%)	245/667 (36,7%)
Positiv	163/341 (47,8%)	99/326 (30,4%)	262/667 (39,3%)
Mulig positiv	26/341 (7,6%)	38/326 (11,7%)	64/667 (9,6%)
Ikke mulig å konkludere	31/341 (9,1%)	63/326 (19,3%)	94/667 (14,1%)
Ukjent resultat	1/341 (0,3%)	1/326 (0,3%)	2/667 (0,3%)
Årsak AEKG ble avsluttet			
Sliten	86/341 (25,2%)	72/326 (22,1%)	158/667 (23,7%)
Utmattelse	14/341 (4,1%)	20/326 (6,1%)	34/667 (5,1%)
Dyspne	49/341 (14,4%)	66/326 (20,2%)	115/667 (17,2%)
Brystsmerter	35/341 (10,3%)	32/326 (9,8%)	67/667 (10,0%)
Smerter i beina*	18 (5,3%)	19/326 (5,8%)	37/667 (5,5%)
Arytmi	0	0	0
ST-deviasjon	15/341 (4,4%)	11/326 (3,4%)	26/667 (3,9%)
Annet	25/341(7,3%)	24/326 (7,4%)	49 (7,3%)
Ukjent	99/341 (29,0%)	82/326 (25,2%)	181/667 (25,2%)
Annen funksjonell undersøkelse	28 (7,7%)	30 (8,5%)	58 (8,1%)
Scintigrafi	16/28 (57,1%)	23/30 (76,7%)	39/58 (67,2%)
Stressekko	3/28 (10,7%)	3/30 (10,0%)	6 (10,3%)
Annen/ukjent	9 (32,1%)	4/30 (12,3%)	13 (22,4%)
Tidligere koronar angiografi			
Antall	21 (5,7%)	28 (8,0%)	49 (6,8%)
Funn tidligere undersøkelse	8 (2,2%)	5 (1,4%)	13 (1,8%)
Funn ved koronar angiografi			
Stenose	192 (52,5%)	110 (31,3%)	302 (42,1%)
Veggforandring	94 (25,7%)	106 (30,1%)	200 (27,9%)
Negativ	80 (21,9%)	136 (38,6%)	216 (30,1%)

* Inkluderer all form for smerter i beina, ikke bare claudicatiorelatert

Vedlegg 9.1.4 Tabell 6, oversikt NORRISK 2	Alder ≤54 år				Alder 55-64 år				Alder ≥65						
	10 års risiko	Menn, n	%	Kvinner, n	%	10 års risiko	Menn, n	%	Kvinner, n	%	10 års risiko	Menn, n	%	Kvinner, n	%
Høy risiko	≥5%	56	62,2 %	15	18,1 %	≥10%	94	77,0 %	24	21,4 %	≥15%	133	86,4 %	92	58,6 %
Middels risiko	4-4,9%	9	10,0 %	6	7,2 %	8-9,9%	13	10,7 %	15	13,4 %	12- 14,9%	7	4,5 %	24	15,3 %
Lav risiko	<4%	25	27,8 %	62	74,7 %	<8%	15	12,3 %	73	65,2 %	<12%	14	9,1 %	41	26,1 %
Sum		90	100,0 %	83	100,0 %	Sum	122	100,0 %	112	100,0 %	Sum	154	100,0 %	157	100,0 %

Vedlegg 9.1.5								
Tabell 7, ANOVA-analyse, signifikant ved p< 0,05								
Variabel	Menn				Kvinner			
	Normal*	Vegg*	Stenose	p	Normal*	Vegg*	Stenose	p
Antall pasienter	80	94	192		136	106	110	
Prosent av total	% av 80:	% av 94:	% av 192:		% av 136:	% av 106:	% av 110:	
Komorbiditet								
Hypertensjon	31,3 %	58,5 %	53,1 %	0,001	34,6 %	57,5 %	63,6 %	<0,001
Hyperlipidemi	26,3 %	34,0 %	40,1 %	0,093	30,9 %	42,5 %	45,5 %	0,05
Hjerneslag	3,8 %	5,3 %	5,2 %	0,862	2,9 %	5,7 %	10,0 %	0,066
Tidligere CAD	2,5 %	3,2 %	6,3 %	0,304	1,5 %	4,7 %	5,5 %	0,203
Klaffepatologi	7,5 %	7,4 %	3,6 %	0,276	8,8 %	7,5 %	3,6 %	0,268
Hjertesvikt	5,0 %	1,1 %	4,2 %	0,303	0,7 %	4,7 %	5,5 %	0,085
Diabetes (dikotom ja/nei)	5,0 %	16,0 %	21,9 %	0,003	12,5 %	11,3 %	19,1 %	0,203
Diabetes etter alvorlighetsgrad				0,011				0,614
Ingen diabetes	95%	84,0%	78,1%		87,5%	88,7%	80,9%	
Kostholdsregulert	0	7,4%	4,7%		3,7%	4,7%	3,6%	
Medikamentelt behandlet	3,8%	5,3%	13,5%		5,1%	3,8%	10,0%	
Insulin	1,3%	3,2%	3,6%		3,7%	2,8%	5,5%	
Røykestatus				0,149				0,009
Røyker	22,5 %	27,7 %	25,5 %		17,6 %	20,8 %	25,5 %	
Tidligere røyker	40,0 %	48,9 %	47,9 %		27,9 %	34,0 %	41,8 %	
Aldri røyket	37,5 %	22,3 %	24,5 %		54,4 %	41,5 %	31,8 %	
Hereditet				0,511				0,219
Ingen	41,3 %	43,6 %	36,5 %		32,4 %	25,5 %	20,9 %	
Familieopphopning	13,8 %	18,1 %	13,5 %		13,2 %	18,9 %	15,5 %	
Prematur hos 1 slektning	21,3 %	18,1 %	18,8 %		27,2 %	13,2 %	29,1 %	
Prematur hos ≥2 slektning	8,8 %	4,3 %	6,8 %		11,8 %	16,0 %	15,5 %	
Ukjent hereditet	8,8 %	11,7 %	14,1 %		10,3 %	21,7 %	13,6 %	
Resultat AEKG				0,004				0,054
Negativ	50,0 %	48,9 %	17,7 %		43,4 %	40,6 %	20,9 %	
Positiv	23,8 %	28,7 %	60,9 %		43,4 %	20,8 %	39,1 %	
Mulig positiv	10,0 %	4,3 %	7,3 %		12,5 %	8,5 %	10,9 %	
Ikke mulig å konkludere	7,5 %	10,6 %	7,8 %		14,0 %	20,8 %	20,0 %	
Enkeltfunn ved AEKG-undersøkelse								
ST-depresjon	35,0 %	39,4 %	68,8 %	<0,001	42,6 %	38,7 %	49,1 %	0,182
Symptomer under belastning	10,0 %	21,3 %	35,9 %	<0,001	20,6 %	19,8 %	27,3 %	0,231
Arytmi under belastning	7,5 %	3,2 %	8,3 %	0,25	6,6 %	3,8 %	4,5 %	0,631
Supraventrikulær arytmi	1,3 %	1,1 %	1,0 %	0,98	2,9 %	0,0 %	0,9 %	0,154
Ytelse <75watt	0,0 %	2,1 %	1,0 %	0,392	2,2 %	8,5 %	7,3 %	0,067
AEKG-gradient				<0,001				0,054
Ingen symptomer	43,8%	41,5%	15,6%		32,4%	36,8%	28,2%	
Et symptom/funn	37,5%	37,2%	41,1%		48,5%	42,5%	37,3%	
Flere symptom/funn	6,25%	13,8%	35,4%		11,0%	9,4%	21,8%	

* Med <<normal>> menes normale koronararterier, altså en negativ koronar angiografi. Med <<vegg>> menes funn av veggforandringer ved koronar angiografi.

Vedlegg 9.1.5, fortsettelse av tabell 7								
Tabell 7, ANOVA-analyse, signifikant ved p< 0,05								
Variabel	Menn				Kvinner			
	Normal*	Vegg*	Stenose	p	Normal*	Vegg*	Stenose	p
Symptomer								
Sentrale brystmerter	78,8 %	75,5 %	77,1 %	0,882	72,1 %	76,4 %	80,9 %	0,27
Symptomer ved anstrengelse	72,5 %	67,0 %	85,9 %	0,105	61,0 %	58,5 %	75,5 %	0,143
Gir seg ved hvile	35,0 %	27,7 %	50,5 %	0,577	30,9 %	25,5 %	38,2 %	0,015
Gir seg med nitro	20,0 %	17,0 %	25,0 %	0,076	21,3 %	25,5 %	23,6 %	0,951
Mage	0,0 %	5,3 %	3,6 %	0,619	2,2 %	9,4 %	3,6 %	0,041
Arm	18,8 %	20,2 %	18,2 %	0,973	17,6 %	17,9 %	18,2 %	0,815
Hals/kjeve	15,0 %	17,0 %	13,5 %	0,696	25,7 %	32,1 %	24,5 %	0,353
Skulder	3,8 %	5,3 %	8,3 %	0,628	5,1 %	10,4 %	12,7 %	0,241
Dyspne	47,5 %	55,3 %	46,4 %	0,556	50,0 %	51,9 %	52,7 %	0,559
Palпитasjon	10,0 %	9,6 %	2,6 %	0,232	12,5 %	8,5 %	5,5 %	0,898
Ikke anginøse symptomer	6,3 %	5,3 %	0,5 %	0,001	5,1 %	2,8 %	3,6 %	0,139
Angina retrospektivt subjektivt vurdert				<0,001				0,022
Typisk angina	33,8 %	27,7 %	47,9 %		30,1 %	25,5 %	41,8 %	
Atypisk angina	32,5 %	31,9 %	32,3 %		29,4 %	34,0 %	30,0 %	
Ikke angina	33,8 %	40,4 %	19,8 %		40,4 %	40,6 %	28,2 %	
Anginasymptomer kodet vha. variabler				<0,001				0,008
Typisk angina	26,3 %	22,3 %	43,8 %		24,3 %	18,9 %	30,9 %	
Atypisk angina	36,3 %	31,9 %	33,9 %		26,5 %	29,2 %	40,0 %	
Ikke angina	35,0 %	39,4 %	14,6 %		38,2 %	45,3 %	20,9 %	
Ingen anginasymptomer	2,5 %	6,4 %	7,8 %		11,0 %	6,6 %	7,3 %	
NORRISK 2				0,001				<0,001
Høy risiko	62,5 %	83,0 %	80,7 %		23,5 %	43,4 %	48,2 %	
Middels risiko	10,0 %	7,4 %	7,3 %		11,8 %	15,1 %	11,8 %	
Lav risiko	27,5 %	9,6 %	12,0 %		64,7 %	41,5 %	40,0 %	

* Med <<normal>> menes normale koronararterier, altså en negativ koronar angiografi. Med <<vegg>> menes funn av veggforandringer ved koronar angiografi.

Vedlegg 9.1.6										
Tabell 8, logistisk regresjon, signifikant ved p< 0,05										
Variabel	Menn					Kvinner				
	N+V*, n:	Stenose, n:	OR for stenose	p	95% KI	N+V*, n:	Stenose, n:	OR for stenose	p	95% KI
Antall pasienter	174	192				242	110			
Komorbiditet										
Hypertensjon	80	102	1,33	0,172		108	70	2,18	0,001	1,37-3,47
Hyperlipidemi	53	77	1,50	0,065		87	50	1,49	0,089	
Hjerneslag	8	10	1,14	0,787		4,33	11	2,58	0,037	1,06-6,27
Tidligere CAD	5	12	2,25	0,135		7	6	1,96	0,438	
Klaffepatologi	13	7	0,47	0,115		20	4	0,42	0,125	
Hjertesvikt	5	8	1,47	0,507		6	6	2,29	0,159	
Diabetes (dikotom ja/nei)	19	42	2,28	0,006	1,27-4,11	29	21	1,73	0,079	
Diabetes etter alvorlighetsgrad				0,047					0,278	
Ingen diabetes (referanse)	155	150				213	89			
Kostholdsbehandlet	4	9	1,92	0,177		7	4	1,20	0,749	
Medikamentelt behandlet	11	26	2,84	0,015	1,23-6,58	14	11	2,18	0,087	
Insulin	4	7	1,81	0,352		8	6	1,80	0,292	
Røykestatus				0,618						
Røyker	44	49	1,21	0,514		46	28	2,05	0,019	1,12-3,75
Tidligere røyker	78	92	1,28	0,332		74	46	2,10	0,006	1,24-3,55
Aldri røyket (referanse)	51	47				118	35		0,011	
Ukjent: missing	122	141				120	74			
Hereditet				0,941						
Ingen (referanse)	74	70				71	23		0,244	
Familieopphopning	28	26	0,98	0,954		38	17	1,38	0,393	
Prematur hos 1 slektning	34	36	1,12	0,699		51	32	1,94	0,045	1,02-3,69
Prematur hos ≥2 slektning	11	13	1,25	0,615		33	17	1,59	0,226	
Ukjent heriditet: missing	18	27				37	15			

* N+V er summen av pasienter med enten normale arterier eller med veggforandringer

Vedlegg 9.1.6, fortsettelse tabell 8										
Tabell 8, logistisk regresjon, signifikant ved p< 0,05										
Variabel	Menn					Kvinner				
	N+V*, n:	Stenose, n:	OR for stenose	p	95% KI	N+V*, n:	Stenose, n:	OR for stenose	p	95% KI
Resultat AEKG				<0,001					<0,001	
Negativ (referanse)	86	34				102	23			
Positiv	46	117	6,43	<0,001	3,81-10,86	81	43	3,41	<0,001	1,87-6,22
Mulig positiv	12	14	2,95	0,014	1,24-7,03	26	12	2,05	0,087	
Ikke mulig å konkludere (missing)	16	15				41	22			
Dikotome AEKG-variabler										
ST-depresjon	65	132	4,15	<0,001	2,61-6,60	99	54	1,56	0,072	
Symptomer under belastning	28	69	2,94	<0,001	1,77-4,89	49	30	1,60	0,087	
Arytmi under belastning	9	16	1,63	0,255		13	5	0,87	0,798	
Supraventrikulær arytmi	2	2	0,90	0,886		4	1	0,57	0,619	
Ytelse <75watt	2	2	0,86	0,881		12	8	1,57	0,345	
AEKG-gradient				<0,001					0,011	
Ingen symptomer (referanse)	74	30				83	31			
Et symptom/funn	65	79	3,00	<0,001	1,75-5,13	111	41	0,989	0,968	
Flere symptom/funn	18	68	9,32	<0,001	4,77-18,22	25	24	2,570	0,008	1,28-5,15
Anginasymptomer kodet vha. variabler				<0,001					0,002	
Ingen symptomer (referanse)	8	15				22	8			
Ikke angina	65	28	1,07	0,892		100	23	1,76	0,225	
Atypisk angina	59	65	4,65	<0,001	2,60-8,26	67	44	2,79	0,001	1,493-5,208
Typisk angina	42	84	1,81	0,022	1,09-3,03	53	34	1,07	0,936	
Angina retrospektivt subjektivt vurdert				<0,001					0,024	
Typisk angina	53	92	1,89	0,02	1,10-3,25	68	46	1,37	0,28	
Atypisk angina	56	62	2,97	<0,001	1,76-5,01	76	33	2,14	0,007	1,23-3,71
Ikke angina (referanse)	65	38				98	31			
NORRISK 2				0,236					0,015	
Høy risiko	128	155	1,26	0,62		78	33	1,22	0,595	
Middels risiko	15	14	1,63	0,102		32	13	2,04	0,004	1,25-3,32
Lav risiko (referanse)	31	23				132	44			

* N+V er summen av pasienter med enten normale arterier eller med veggforandringer

Navn	Verdi	Nr.
Ekskludert	Ja/nei	V51
Alder	Alder ved us.	V42
Dato	Dato for us.	V11
Randnr	Randnr	V57
Kjønn	Mann (1), kvinne (2)	V9
Funn	Veggforandring (2), ja (1), nei (0)	V12
Heriditet	0 – Ingen 1 – Familieopphopning 2 – Prematur hjertesykdom hos én førstegradsslektning 3 – Prematur hjertesykdom hos to eller flere førstegradsslektninger 4 – Ukjent	V24
NORRISK henv	Ja/nei	V34
Tidl angio	Ja (1), nei (0)	V52
Funn tidl angio	Ja (1), nei (0)	V53
Hjertesvikt	Usikkert (2), ja (1), nei (0)	V54
Klaffefeil	Usikkert (2), ja (1), nei (0)	V55
Hyp-pighet av plager	0 – Aldri før den aktuelle hendelsen 1 – 1 gang siste uken 2 – Flere ganger siste uken 3 – Flere ganger per dag 4 – Tidligere angina, symptomfri periode	V50
Cerbrovaskulær hendelse (CVH)	1=ja, 0=nei, 2=usikkert	V49
Tidl coronarsykdom (TIDLCAD)	1=ja, 0=nei, 2=usikkert	V41
Usaar	Årstall	V43
Annen non-invasiv us (ANNENNONIN)	0=nei, 1= scintografi, 2= stress EKG, 3=annet/ukjent	V77
Hypertensjon	Ja/nei	V25
Hyperkolesterolemi	Ja/nei	V26
SBT primær	Systolisk blodtrykk	V27

Vedlegg 9.1.7, oversikt over variabler, side 2/4

DBT primær	Diastolisk blodtrykk	V28
SBT UNN	Systolisk blodtrykk	V29
DBT UNN	Diastolisk blodtrykk	V56
Hvilepuls	Puls	V71
Høyde	Meter	V30
Vekt	Kg	V32
KMI	Kg/m ²	V33
Røyk	Ja (1), nei (0), ukjent (2), tidligere røyk (3, dvs. over 1 mnd. siden slutt	V35
Kolesterol	Labverdi	V44
LDL	Labverdi	V65
HbA1c	Labverdi	V67
T-Troponin	Labverdi (<10 settes som 0)	V68
CKMB	Labverdi	V69
Kreatinin	Labverdi	V70
DM	Ja/nei	V36
DMn	Ikke=0, type 1=1, type 2=2	V37
Insulin	Ja/nei	V38
DM tabl	Ja/nei	V39
Hvile EKG ved innkomst (HVILEEKG)	Ja/nei	V66
Sentral angina	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V1
Mage	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V5
Angina ved anstrengelse (ANSTRENGELSE)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V58
Varighet av anfall (VARIGHET)		V64
Arm	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V3
Annet	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V6
Gir seg ved hvile (HVILE)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V59
Kjeve/hals	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V2
Ikke angina	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V13
Gir seg med nitro (NITROSENS)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V60

Vedlegg 9.1.7, oversikt over variabler, side 3/4

Skulder	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V4
Dyspne	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V14
Hjertebank ifm anfall (PALPITASJON)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V61
CCSS min	0 – Ingen angina. 1 – Ingen begrensninger ved normal fysisk aktivitet. 2 – Lette begrensninger 3 – Uttalte begrensninger 4 – Kan ikke utføre fysisk aktivitet uten smerter, evt. også hvilesmerter	V15
CCSS max	0 – Ingen angina. 1 – Ingen begrensninger ved normal fysisk aktivitet. 2 – Lette begrensninger 3 – Uttalte begrensninger 4 – Kan ikke utføre fysisk aktivitet uten smerter, evt. også hvilesmerter	V62
Res av eller s avhengig (RESSTILLINGSAVH)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V63
Nitro	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V16
ACEH/ATII	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V20
Betablokker	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V17
Diuretika	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V21
ASA	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V18
Ca-antagonist	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V22
Statin	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V19
Nitrat	Ja/nei (alle medikamenter ved innkomst)	V23
AEKG	Ja (1), nei (0)	V40
Symptomer	0=nei, 1= dyspnoe, smerte, synkope osv, 2=usikkert	V45
Betablokker seponert (BETASEP)	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V72

Max watt	Max watt	V7
ST dep	0=nei, 1=ja, 2=usikkert, 3=T inversjon, 4 ST elevasjon	V46
T-inversjon	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V73
Max puls	Puls	V8
Arytmi	0=nei, 1=ja, 2=usikkert, høyre grenblokk =3	V48
ST-elevasjon	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V74
SBT AEKG	Systolisk blodtrykk	V10
DBT AEKG	Diastolisk blodtrykk	V31
Arytmi SVT	Usikker (2), ja (1), Nei (0)	V75
Årsak avsluttet	1 – Sliten 2 – Utmattelse 3 – Tungpust 4 – Brystsmerter 5 – Smerter i beina 6 – Arytmi 7 – ST-deviasjon 8 – Annet 9 - Ukjent	V76
Res AEKG	0 – Negativt AEKG 1 – Positivt AEKG 2 – Mulig positivt AEKG 3 – Ikke mulig å konkludere	V47

**Veiledningskontrakt er fjernet fra innleveringen etter krav
fra studieadministrasjonen ved HelseFak**

Veiledningskontrakt er fjernet fra innleveringen etter krav fra studieadministrasjonen ved HelseFak

Referanse:		GRADE	
Vedlegg 9.3.1 Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. European Heart Journal (2012) 33, 734–744		Dokumentasjonsnivå	Ila
		Anbefaling	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Man har lenge trodd at pasienter med brystmerter (stabil angina pectoris) og ingen obstruktiv koronarsykdom (CAD) har hatt lav risiko for å utvikle større kardiovaskulære hendelser (MACE), men evidensgrunnlaget for denne antakelsen har vært sparsommelig. Denne studien har hatt som formål å undersøke denne påstanden</p>	<p>Studien er designet som en retrospektiv kohorte. 11223 (4711 kvinner, 6512 menn) pasienter henvist for koronar angiografi mellom 1998 til 2009 med stabil angina pectoris som indikasjon ble identifisert og inkludert. 5705 (2359 menn, 3346 kvinner) deltakere fra Østerbroundersøkelsen (befolkningsstudie) ble inkludert som referansepopulasjon, eksklusjonskriterie var tidligere kardiovaskulær sykdom. MACE ble definert som kardiovaskulær død, MI, slag, hjertesvikt og samlet mortalitet. Pasientene har blitt hentet ut i fra de 2 angiografidatabasene som finnes i Danmark, 17435 pasienter hadde riktig indikasjon, 11223 passet i inklusjonskriteriene, hovedsakelig ble pasienter ekskludert fordi de hadde en kardiovaskulær diagnose fra før. Median oppfølgingstid i sykdomsgruppen var 4,6 år, og 6,6 år i referansegruppen. Resultatet ble registrert i 2 grupper med 6 ulike grader: i gruppe 1 normale koronararterier (0% stenose) og diffus ikke-obstruktiv CAD (1-49 % stenose), mens i gruppe 2 fant man den asymptomatiske referansegruppen, samt de med signifikant stenose (≥50 % stenose), subklassifisert som en, to eller trekarssykdom. Man samlet også inn data om alder, diabetes, statinbruk, antihypertensiva, røyking, KMI, CCS-score, LVEF og røykestatus.</p>	<p>I sykdomsgruppen hadde 48 % av kvinnene, mot 19 % av mennene normale koronararterier, 17 % av kvinnene hadde diffus ikke-obstruktiv CAD, tilsvarende for menn var 14 %. Jevnt over var kvinner 2,4-4,3 år eldre enn menn innenfor tilsvarende CAD-grupper (diffus ikke-obstruktiv CAD, ≥50 % stenose med enten 1, 2 eller 3-karssykdom). Mer avansert CAD var korrelert for høyere alder for begge kjønn. KMI var jevnt over lavere i referansegruppen (P<0,001). Det var liten variasjon av KMI mellom kjønn og de ulike nivåene av CAD. Prevalensen av risikofaktorer for CAD var høyere i den symptomatiske kohorten sammenlignet med referansepopulasjonen, bortsett fra røyking, samt mellom de med normale koronararterier og de med CAD i sykdomskohorten. MACE forekom hos 1351 menn og 837 kvinner. Insidensen var jevnt over lavere hos kvinner sammenlignet med menn, men økende for hver grad av CAD. Analyser viser at HR for MACE var økt i gruppene med klinisk angina, men med normale koronararterier (HR:1,52, 95% KI 1,27-1,83, p<0,001) og for de med diffus ikke-obstruktiv CAD (HR:1,85, 95% KI 1,51-2,28, p<0,001). Vanligste MACE hos disse to pasientgruppene var kardiovaskulær død, MI eller hjertesvikt. Sekundæranalyser visste at pasienter med normale koronararterier og pasienter med diffus ikke-obstruktiv CAD, men med anginasymptomer hadde signifikant økt risiko for MACE (p<0,001) iløpet av de første 365 dagene, og fra 366 dager og videre, sammenlignet med normalpopulasjonen. Pasienter med normale koronararterier hadde lavere HR det første året, enn pasienter med påvist obstruktiv CAD. Risikoen for MACE var høyest det første året for alle pasienter. 5 års MACE-fri overlevelse var for kvinner 0.98, 0.94, 0.92, 0.91, 0.89 og 0.86 for hhv referansepopulasjonen, pas med normale koronararterier, diffus ikke-obstruktiv CAD, 1VD, 2VD og 3 VD. Tilsvarende for menn var: 0.94, 0.89, 0.86, 0.86, 0.86 og 0.85. Mortaliteten var høyere i gruppen av pasienter med anginaklinikk men med normale koronararterier (1.29, KI 1,07-1,56, p=0,007) og for de med diffus ikke-obstruktiv CAD (1.52, KI 1,24-1,88, p<0,001). Jo mer uttalt CAD, jo høyere var mortaliteten sammenlignet for pasienter uten obstruktiv CAD9</p>	<p>Sjekkliste for kohortestudier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer: NEI - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon: JA - Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte: NEI <p>Var studien prospektiv: NEI Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene: JA Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp: JA Er det gjort frafallsanalyser som redegjør for om de som har fra skiller seg fra dem som har fullført/ble fulgt opp: UKLART Var oppfølgingstiden nok til å påvise positive og/eller negative utfall: JA Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i design/gjennomføring: JA Er den som vurderer resultatene blindet for eksponert/ikke eksponert: NEI</p> <p>GRADE-vurdering: Antall: pasienter: 11223 i sykdomsgruppe, 4,6 års median oppfølgingstid, 5705 i kontrollgruppe, 6,6 median oppfølgingstid Biasrisiko: En viss risiko for bias ved kontrollgrupperekuttering Inkonsistens: God konsistens med nye studier, dårligere med eldre Indirectness: God overførbarhet til norske forhold Imprecision: Bra oresisjon Publication bias: Nei Study event rates intervensjongruppe: gruppeavhengig Study event rates kontrollgruppe: Relative effekt: HR 1,52, 1,85, mortalitet: 1,29 Overall quality of evidence (basert på punktene over) HØY</p>
Konklusjon			
<p>Pasienter med stabil angina pectoris og normale koronararterier eller diffus ikke-obstruktiv CAD har forhøyet risiko for MACE sammenlignet med en normalpopulasjon uten iskemisk hjertesykdom</p>			
Land			
Danmark			
År data innsamling			
1998-2009			

Referanse: Vedlegg 9.3.2 Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease, NEJM april 2, 2015 vol. 372 no. 14		GRADE	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Anbefaling	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Symptomer på stabil koronarsykdom (CAD) er svært vanlig og resulterer ofte i kontakt med helsevesenet og utredning.</p> <p>Evidensgrunnlaget for hvordan man velger å utrede disse har vært sparsommelig. I denne studien har pasienter enten blitt randomisert til utredning med CT angiografi (CTA) eller funksjonell testing i form av enten AEKG, stressekkokardiografi eller scintgrafi.</p>	<p>Studien er designet som en RCT. Pasienter har blitt rekruttert til studien, og deretter blitt randomisert til enten anatomisk testing i form av CT koronarangiografi eller funksjonell testing i form av AEKG, stressekkokardiografi eller scintgrafi. Inklusjonskriterier: polikliniske pasienter henvist for utredning for mistenkt CAD, alder > 54 år for menn og > 64 år for kvinner, samt 45-54 år for menn med minst en risikofaktor (diabetes, perifer arteriesykdom, CVH, røyking, hypertensjon, dyslipidemi) og 50-64 for kvinner med tilsvarende risikofaktorer. Primært endepunkt ble definert som død (alle årsaker), MI, ustabil angina eller en større prosedyrelatert komplikasjon (enten kardiovaskulære prosedyrer eller diagnostisk testing). Sekundære endepunkter inkluderte invasiv kateterisering (koronar angiografi) som ikke førte til funn av obstruktiv CAD, samt stråleeksponering.</p>	<p>10003 pasienter ble inkludert i studien, 52,7 % var kvinner. 21.4% hadde diabetes, 65% hypertensjon, 51.1% røyker eller har røykt, 67,7% hadde dyslipidemi og 32,1% hadde positiv arvelighet for hjertekarsykdom. 4996 pasienter ble randomisert til CTA, mens 5007 ble randomisert til funksjonell testing. Gruppene var svært like mtp kjønnsfordeling, risikofaktorer, medikamentbruk, symptomer og anginatype. Kun 2.6% av pasientene ble rekruttert fordi de passet inn i alderskriteriet, resten hadde i hvert fall en risikofaktor. I funksjonellgruppen ble 67,5 % testet med scintgrafi, 22,4 % med stressekk og 10.2 % med AEKG. I CTA-gruppen var det et funn hos 517 pasienter (10.7%), i funksjonellgruppen hadde 556 pasienter (11.7%) et funn. Over en median oppfølgingstid på 25 måneder opplevde 164 (3,3%) av pasientene i CTA-gruppen et primært endepunkt, mens tilsvarende i funksjonellgruppen var 151 (3 %). HR mellom disse to gruppene 1.04, 95% KI 0.83-1.29, p=0,75). Pasienter i CTA-gruppen hadde færre angiografier som visste ingen signifikant CAD, sammenlignet med funksjonalitetsgruppen (p=0,02), selv om flere i denne gruppen senere gjennomførte en angiografi innen 90 dager (12,2% vs. 8.1% i funksjonalitetsgruppen). Flere i CTA-gruppen ble utsatt for ioniserende røntgenstråling sammenlignet med funksjonalitetsgruppen (12,0mSv vs. 10.1mSv, p<0.001). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det kommer til sekundære endepunkter (primært endepunkt + angiografi): 332 pasienter (6.6%) i CAD-gruppen og 353 (7.1%) i funksjonellgruppen (HR 0.91, 95% KI 0.78-1.06, p=0.22). Median stråleeksponering var lavere i CTA-gruppen, sammenlignet med scintgrafi (10.0 mSv vs. 11.2mSv), men gjennomsnittlig eksponering var høyere i CTA-gruppen (12.0mSv vs. 10.1mSv). Samlet stråleeksponering var høyest i CTA-gruppen (p<0.001).</p>	<p>Sjekkliste RCT-studier: Er formålet med studien klart formulert: JA Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre: UKLART Ble alle deltakerne gjort rede for i slutten av studien: JA Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindt mht. gruppetilhørighet: NEI Var gruppene like i starten av studien: JA Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres: JA Hvor presise er resultatene: de er relativt presise Kan resultatene overføres til praksis: JA Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien: UKLART Er fordelene verdt ulemper og kostnader: JA GRADE-vurdering: <u>Antall: pasienter:</u> 10003 pasienter, median oppfølgingstid 25 mnd <u>Biasrisiko:</u> Ukjent randomiseringsmetode, studie terminert prematurt pga økonomi <u>Inkonsistens:</u> Usikker konsistens <u>Indirectness:</u> God overførbarhet til norske forhold <u>Imprecision:</u> God presisjon <u>Publication bias:</u> Nei <u>Study event rates intervensjongruppe:</u> 3,3% <u>Study event rates kontrollgruppe:</u> 13,0% <u>Relative effekt:</u> 1,04 <u>Overall quality of evidence (basert på punktene over)</u> MODERAT</p>
Konklusjon			
Hos symptomatiske pasienter med mistenkt CAD med behov for ikke-invasiv utredning så førte ikke utredning med CT angiografi til et bedre klinisk resultat sammenlignet med funksjonell testing (AEKG, stressekk, scintgrafi).			
Land			
USA			
År data innsamling			
2010-2014			

Referanse:		GRADE	
Vedlegg 9.3.3 Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. NEJM september 13, 2012, vol. 367 no. 11. (Se for øvrig ordliste for forklaring av forkortelser)		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Anbefaling	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Foretrukket behandling for stabil CAD er best tilgjengelige medikamentelle terapi. Forfatterne sin teori er at beste behandlingen av pas med signifikant stenose er PCI i kombinasjon med den beste tilgjengelige medikamentelle behandlingen, sammenlignet med kun den best tilgjengelige medisinske behandling alene.	Studien er designet som en RCT. Pasienter med stabil CAD henviset for koronar angiografi og PCI ble inkludert i studien. Signifikant stenose ble avgjort ved hjelp av FFR, stenose ble definerte som FFR≤80. Pasienter med i hvert fall en signifikant stenose ble randomisert til enten PCI i kombinasjon med best tilgjengelige medisinske behandling (<<PCI-gruppen>>), eller bare best tilgjengelige medisinske behandling (medikamentellgruppen). Pasienter med bare veggforandringer (FFR>80, ikke signifikant stenose) ble registrert og fikk best tilgjengelige medisinske behandling. MACE ble definert som død, MI og behov for akutt revaskularisering. Randomisering var data-generert. Pasientene ble ikke blindet. Medikamentell behandling bestod av ASA, betablokker (enten alene eller i kombinasjon med Ca-hemmer eller nitrat), lisoniprol, en annen ACE-hemmer eller ATII-blokker og et statin. Det ble konsekvent brukt medikamentstent ved PCI. Pasienter ble oppfordret til røykeslutt, diabetes ble behandlet av endokrinolog. Alle pasienter skulle følges opp etter 1 og 6 mnd, deretter 1,2,3,4 og 5 år. Her ble anginasymptomer vurdert, samt livskvalitet og arbeidsførhet. Medikamentell behandling ble fulgt opp, og alle ble tatt EKG av, samt diverse blodprøver.	På grunn av svært store signifikante forskjeller mellom PCI-gruppen og medikamentellgruppen for hvem som opplevde MACE ble pasientrekruttering stoppet før tiden. Før dette hadde 1220 pasienter passet i inklusjonskriteriene og blitt inkludert i studien. 888 av disse hadde i hvert fall en signifikant stenose. 447 pasienter ble randomisert til PCI-gruppen, mens 441 ble randomisert til medikamentellgruppen. 332 hadde veggforandringer, og fikk optimalisert medikamentell behandling. Median oppfølgingstid av disse tre gruppene var hhv. 213±128, 214±127 og 206±119 dager. I PCI-gruppen var kjønnsfordelingen 79,6 % menn, 76,6 % i medikamentellgruppen, og 68,1 % i veggforandringsgruppen. Morbiditeten var høyere i gruppen som ble randomisert, sammenlignet med de som bare hadde veggforandringer, dette inkluderer: 27 % hadde diabetes, over 68 % hadde angina i CCS-klasse mellom II og IV, samt at de hadde flere lesjoner i koronararteriene. Når randomiseringen ble stoppet i 2012 hadde totalt 75 personer i en av randomiseringsgruppene opplevd MACE, i PCI-gruppen opplevde 4,3 % av pasientene MACE, mens den i medikamentellgruppen var 12,7 %, dette gir en HR i favør PCI på 0.32 (95% KI 0.19-0.53, p<0,001). I veggforandringsgruppen opplevde 3 % av pasientene MACE. Sammenligning av PCI-gruppe og veggforandring: HR 1.29, (95%KI 0.49-3,39, p=0.61), og medikamentellgruppen og veggforandring HR 4.32 (95% KI 1.75-10.66, p=0.001). Subgruppeanalyser viser at det ikke var signifikant forskjell på insidens av død og MI mellom PCI og medikamentellgruppen, men derimot for behov for akutt revaskularisering (HR 0,13 i favør PCI, 95% KI 0,06-0,30, p<0,001). Årsaker til behov for akutt revaskularisering: MI (21,4%), USAP med iskemi EKG (26,8%), klinisk USAP (51,8%). Sjansen for all revaskularisering var lavere i PCI-gruppen sammenlignet med medikamentellgruppen: HR 0.14, 95% KI 0.08-0.26, samt for elektiv PCI: HR 0.17; 95% KI, 0.08- 0.39	Sjekkliste RCT-studier: Er formålet med studien klart formulert: JA Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre: JA Ble alle deltakerne gjort rede for i slutten av studien: JA Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindt mht. gruppetilhørighet: NEI Var gruppene like i starten av studien: JA Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres: JA Hvor presise er resultatene: de er relativt presise Kan resultatene overføres til praksis: JA Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien: UKLART Er fordelene verdt ulemper og kostnader: JA GRADE-vurdering: <u>Antall: pasienter:</u> 33268 i kohorte 1, 5821 i kohorte 2 <u>Biasrisiko:</u> Tilstede, ikke blindet, studien avsluttet prematurt <u>Inkonsistens:</u> Nei <u>Indirectness:</u> God overførbarhet til norske forhold <u>Imprecision:</u> God presisjon <u>Publication bias:</u> Nei <u>Study event rates intervensjongruppe:</u> 4,3% <u>Study event rates kontrollgruppe:</u> 12,7% <u>Relative effekt:</u> 0.32 (95%kl 0.19-0.53, p<0.001) <u>Overall quality of evidence (basert på punktene over)</u> HØY
Konklusjon			
Pas med stabil CAD og signifikant stenose som ble PCI-behandlet i kombinasjon med best tilgjengelig medisinsk behandling reduserte behovet for akutt revaskularisering, sammenlignet med best tilgjengelig medisinsk behandling alene. For pasienter med uten iskemi, var best tilgjengelig medisinsk behandling å foretrekke.			
Land			
28 lokalisjoner i Europa og USA			
År data innsamling			
2010-2012			

Referanse:		GRADE																																																					
Vedlegg 9.3.4 An Externally Validated Model for Predicting Long-Term Survival after Exercise Treadmill Testing in Patients with Suspected Coronary Artery Disease and a Normal Electrocardiogram. Ann Intern Med. 2007;147:821-828.		Dokumentasjonsnivå																																																					
		I Ib																																																					
		Anbefaling																																																					
Moderat																																																							
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																				
<p>AEKG er et anbefalt verktøy for å risikostratifisere pasienter med intermedier til høy pretest sannsynlighet for koronarsykdom. Posttest brukes Dukes som kun inkluderer funksjonell kapasitet og iskemimål. Denne studien har hatt som mål å utvikle og validere en post AKEG test for å kunne predikere mortalitet.</p>	<p>Prospektiv kohortstudie med 2 kohorter: en kohort for å utvikle verktøyet på (derivasjonskohorten), og en kohort for å validere dette på (valideringskohorten). Alle pasientene som har blitt undersøkt ved forfatterens institusjon har siden 1990 fått registrert demografiske opplysninger, kliniske fakta og resultatet av AEKG-undersøkelsen lagret i en database. Ut ifra denne databasen har forfatterne hentet ut data om voksne pasienter over 30 år som har utredet for mistenkt stabil koronarsykdom. Ingen har hatt kjent koronarsykdom, hjertesvikt, kardiomyopati, klaffefeil, kongentiale hjertesykdommer, transplantasjonsbehandlet eller hatt arytmier. Alle har hatt normale EKGer. Risikofaktorer som alder, kjønn, røykestatus, diabetes, hypertensjon, medikamentbruk og symptomer har blitt registrert. Personene som har hentet ut dataene fra databasen har vært blindet både for studiens hypotese samt hva som har skjedd med pasientene. Alle AEKG undersøkelsene har fulgt samme protokol, og samme metode har vært brukt for å kalkulere kliniske variabler, samt bedømme resultatet av undersøkelsen. Primært endepunkt har vært samlet mortalitet, uavhengig av årsak</p>	<p>33268 pasienter (62% menn, gjennomsnittlig alder 52 år) ble inkludert i derivasjonskohorten. Median oppfølgingstid i derivasjonskohorten var 6.2 år. 1619 pasienter døde. Duke score ble beregnet hos alle pasientene. Fall i Duke score, økte risiko for død; HR: 5 vs. 10 5,18(KI 4.52-5.94), 0 vs. 5 1.21(KI 1.13-1.29), -5 vs. 0 1.17(KI 1.09-1.25), samlet p<0.001. c-indeks for Duke treadmill score var 0.73, noe som betyr moderat evne til å diskriminere. Forfatterne fant at høyere alder, mannlig kjønn, tidligere eller nåværende røyking, diabetes mellitus, lav ytelse ved AEKG, abnormal recovery etterpå, samt ventrikulær ektopi under recovery var signifikante prediktere for død. Hypertensjon, klassisk angina, ST-segment-deviasjon og brystmerter under test var ikke signifikante. Deres c-indeks ble 0.83, signifikant bedre (p<0.001) sammenlignet med Duke.</p> <table border="1"> <caption>Table 2. Results of Cox Proportional Hazards Analysis</caption> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Comparison</th> <th>Hazard Ratio (95% CI)*</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>61 y vs. 45 y</td> <td>4.04 (3.53-4.62)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Male sex</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.83 (1.63-2.04)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Current or recent smoking</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.88 (1.67-2.12)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Non-insulin-treated diabetes mellitus</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.31 (1.12-1.53)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Insulin-treated diabetes mellitus</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.85 (1.50-2.28)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>Present vs. absent</td> <td>0.98 (0.89-1.09)</td> <td>0.77</td> </tr> <tr> <td>Typical angina</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.20 (0.77-1.87)</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>Proportion of predicted exercise capacity achieved</td> <td>1.21 vs. 0.86</td> <td>0.53 (0.49-0.58)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ST-segment depression</td> <td>2.0 vs. 0</td> <td>1.09 (0.95-1.25)</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>Test angina</td> <td>Present vs. absent</td> <td>0.77 (0.50-1.20)</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Abnormal heart rate recovery</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.46 (1.31-1.62)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Frequent ventricular ectopy in recovery</td> <td>Present vs. absent</td> <td>1.23 (1.02-1.49)</td> <td>0.032</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Hazard ratios for continuous and ordinal variables take into account nonlinear associations.</p> <p>5821 pasienter ble inkludert i valideringskohorten (55% menn, gjennomsnittlig alder 55 år). Pasientene i denne kohorten var eldre og hadde en høyere prevalens av diabetes sammenlignet med derivasjonskohorten. Lengste oppfølgingstid var 4.3 år. 61 personer i denne gruppen døde. Samlet c-indeks i denne gruppen ble 0.774.</p> <p>Det nye scoringsverktøyet plasserer flere pasienter i lavrisikogruppen enn Dukes, slik at det kan bli enklere å selektere flere pasienter når det kommer til videre utredning</p>	Characteristic	Comparison	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value	Age	61 y vs. 45 y	4.04 (3.53-4.62)	<0.001	Male sex	Present vs. absent	1.83 (1.63-2.04)	<0.001	Current or recent smoking	Present vs. absent	1.88 (1.67-2.12)	<0.001	Non-insulin-treated diabetes mellitus	Present vs. absent	1.31 (1.12-1.53)	<0.001	Insulin-treated diabetes mellitus	Present vs. absent	1.85 (1.50-2.28)	<0.001	Hypertension	Present vs. absent	0.98 (0.89-1.09)	0.77	Typical angina	Present vs. absent	1.20 (0.77-1.87)	0.43	Proportion of predicted exercise capacity achieved	1.21 vs. 0.86	0.53 (0.49-0.58)	<0.001	ST-segment depression	2.0 vs. 0	1.09 (0.95-1.25)	0.23	Test angina	Present vs. absent	0.77 (0.50-1.20)	0.25	Abnormal heart rate recovery	Present vs. absent	1.46 (1.31-1.62)	<0.001	Frequent ventricular ectopy in recovery	Present vs. absent	1.23 (1.02-1.49)	0.032	<p>Sjekkliste for kohortestudier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer: JA - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon: UKLART - Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte: JA <p>Var studien prospektiv: NEI</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene: JA</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp: JA</p> <p>Er det gjort frafallsanalyser som redegjør for om de som har fra skiller seg fra dem som har fullført/ble fulgt opp: UKLART</p> <p>Var oppfølgingstiden nok til å påvise positive og/eller negative utfall: JA</p> <p>Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i design/gjennomføring: UKLART</p> <p>Er den so vurderer resultatene blindet for eksponert/ikke eksponert: UKLART</p> <p>GRADE-vurdering:</p> <p><u>Antall: pasienter:</u> 33268 i kohorte 1, 5821 i kohorte 2</p> <p><u>Biasrisiko:</u> En viss risiko for bias ved kohortrekruttering: kun rekruttert fra et senter, andre kilder for bias inkluderer MACE; de inkluderte alle dødsfall, ikke bare kardielle</p> <p><u>Inkonsistens:</u> Inkonsistent med tidligere utviklet modell, men ikke med andre studier (fordi dette var den første)</p> <p><u>Indirectness:</u> God overførbarhet til norske forhold</p> <p><u>Imprecision:</u> ikke malt</p> <p><u>Publication bias:</u> Nei</p> <p><u>Study event rates intervensjongruppe:</u> 0,83</p> <p><u>Study event rates kontrollgruppe:</u> 0,73</p> <p><u>Relative effekt:</u> 1,14</p> <p><u>Overall quality of evidence (basert på punktene over)</u></p> <p>MODERAT</p>
Characteristic	Comparison	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value																																																				
Age	61 y vs. 45 y	4.04 (3.53-4.62)	<0.001																																																				
Male sex	Present vs. absent	1.83 (1.63-2.04)	<0.001																																																				
Current or recent smoking	Present vs. absent	1.88 (1.67-2.12)	<0.001																																																				
Non-insulin-treated diabetes mellitus	Present vs. absent	1.31 (1.12-1.53)	<0.001																																																				
Insulin-treated diabetes mellitus	Present vs. absent	1.85 (1.50-2.28)	<0.001																																																				
Hypertension	Present vs. absent	0.98 (0.89-1.09)	0.77																																																				
Typical angina	Present vs. absent	1.20 (0.77-1.87)	0.43																																																				
Proportion of predicted exercise capacity achieved	1.21 vs. 0.86	0.53 (0.49-0.58)	<0.001																																																				
ST-segment depression	2.0 vs. 0	1.09 (0.95-1.25)	0.23																																																				
Test angina	Present vs. absent	0.77 (0.50-1.20)	0.25																																																				
Abnormal heart rate recovery	Present vs. absent	1.46 (1.31-1.62)	<0.001																																																				
Frequent ventricular ectopy in recovery	Present vs. absent	1.23 (1.02-1.49)	0.032																																																				
Konklusjon																																																							
<p>Et enkelt nomogram utviklet av forfatterne med enkle pretest og AEKG variabler predikerer mortalitet hos voksne pasienter med mistenkt CAD og normalt EKG.</p>																																																							
Land																																																							
USA																																																							
År data innsamling																																																							
1990-2004																																																							

Referanse:		GRADE→Ikke mulig pga design	
Vedlegg 9.3.5 European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. Circulation. 2016;134:201–211		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligning av diamond forrester (DF)-score med coronary artery disease (CAD) consortium basic og CAD consortium clinical score. Dette er scoringsverktøy som brukes for å evaluere pretest sannsynlighet for CAD	Pasienter ≥ 18 år, som fra før ikke har hatt kjent CAD som har blitt henvist til CT-angiografi for utredning av mistenkt CAD. CT ble brukt for å bekrefte alle avkrefte CAD, definert som ≥ 50 % stenose av koronararteriene. Før undersøkelsen har man brukt scoringsverktøyene på pasientene, og sammenlignet resultatet av disse med resultatet av CT-angiografi. For å bruke verktøyene har man samlet inn informasjon om: hypertensjon, dyslipidemi, diabetes, røykestatus, heriditet. Eksklusjonskriterier: manglende klinisk informasjon til å kunne score pasientene, utilfredsstillende CT-bilder, manglende oppfølgingsinformasjon, kongenital hjertesykdom, hjertetransplanterte, tidligere CAD (perkutan koronar intervensjon, koronarbypassoperasjon og hjerteinfarkt). Pasientene har deretter blitt fulgt opp over noen år (fra 1,9 til 4,7 år), man har registrert endepunkter som kardiovaskulær død, MI, ustabil angina og senere behov for revaskularisering.	2274 pasienter ble inkludert i studien. Gjennomsnittlig alder var 56±13 år, 1289 (57 %) var menn og 501 (22%) av pasientene som ble henvist hadde et positivt funn. Høyere scoringsverdier for alle verktøyene økte pretest sannsynlighet for funn. Statistisk analyse viste at DF-score overestimerte sykdomsprevalens (pretest sannsynlighet for funn), P<0,001, samt at den passet dårlig i klinisk praksis. CAD consortium basic score var bedre egnet til å beregne pretest sannsynlighet for funn, P=0,08. CAD consortium clinical score var også godt egnet til å beregne pretest sannsynlighet for funn, P=0,39. median oppfølgingstid var 3,3 år, 38 pasienter døde (kardiovaskulær årsak), 33 fikk hjerteinfarkt, 27 utviklet ustabil angina, og 67 hadde behov for revaskularisering. Selv om scoringsverktøyene ikke er utviklet til å forutsi slike endepunkter, ble dette gjort. DF var dårligst til dette (AUC 0,623; 95 % KI, 0,578-0,668), CAD consortium basic var bedre egnet (AUC 0,638, 95 % KI, 0,593-0,682), mens CAD consortium clinic var best egnet (AUC 0,687, 95 % KI, 0,646-0,728). Av hele populasjonen, klassifiserte DF-score bare 188 (8,3 %) pasienter som lavrisiko, og dermed uten behov for videre testing (CT). Tilsvarende tall for CAD consortium basic var 560 (24,6 %, P<0,001) og for CAD consortium clinical 682 (30,0 %, P<0,001). DF klassifiserte 410 pasienter (18,0 %) som høy pretest sannsynlighet, mens tallet for de to andre var 25 pasienter (1,1 %). PPV for DF var 44 %, 71 % for basic og 79 % for clinical. Alle testene hadde lav rate for falske negative funn; DF: 9 pasienter (0,3 %), basic: 30 pasienter (1,3 %, P<0,001) og 21 pasienter for clinical (0,9 %, P<0,001).	Ifølge artikkelen er DF anbefalt av American college of cardiology (ACC) og American heart association (AHA) som verktøy for å beregne pretest sannsynlighet for CAD. European society of cardiology (ESC) anbefaler CAD consortium basic & clinical. I denne artikkelen ble det vist at disse verktøyene gir svært ulikt bilde av risikoestimeringen, hvorav CAD consortium basic & clinical var signifikant bedre. Forfatterne mener at bruk av DF kan føre til overforbruk av noninvasiv og invasiv testing. De mener at man kan redusere antallet pasienter kategorisert som høy pretest sannsynlighet for CAD med så mye som 95 % om man faser ut DF, og kun bruker CAD consortium basic & clinical. DF ble utviklet og validert på 70-tallet hos pasienter utredet med invasiv koronar angiografi eller ved obduksjon. CAD consortium basic & clinical er mye nyere, utviklet på 2000-tallet, og validert på en befolkning som har en lavere pretest sannsynlighet for CAD. Ingen av scoringsverktøyene var særlig egnet til å estimere risikoen for fremtidig kardiovaskulære hendelser (eks. STEMI, NSTEMI, hjertedød). Koronar angiografi regnes som gullstandard ved undersøkelse for CAD, CT har ikke like gode tekniske egenskaper, noe som kan resultere i overestimering av prevalens av CAD. Denne artikkelen er ikke GRADE-vurdert fordi dette er en økologisk studie, som ikke er mulig å GRADE
Konklusjon			
DF-score overestimerer pretest sannsynlighet for funn. CAD-scorene var bedre egnet til å estimere pretest sannsynlighet, dette igjen kan brukes til å selekttere pasienter til videre til non-invasiv og invasiv testing.			
Land			
USA			
År data innsamling			
2004-2011			

Referanse:		GRADE	
Vedlegg 9.3.6 Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: Comparison of five different models, Atherosclerosis 220 (2012) side 557-562		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligning av fem risikoscoringsverktøy (Diamond Forester (DF)-score oppdatert DFscore, Morise, Duke og CORSCORE) og hvor godt egnet de er til å predikere signifikant stabil koronarsykdom (CAD) hos pasienter med mistenkt stabil angina pectoris som skal utredes med koronar angiografi (CAG).	Designet som en kohortstudie. Retrospektiv kohort for å kunne beregne CORSCORE, prospektiv kohort for å kunne validere de 5 verktøyene. Signifikant CAD definert som $\geq 50\%$ stenose ved CAG. Data er hentet inn fra pasienter med bryst smerter med mistenkt CAD henvist til CAG til et bestemt sykehus i Danmark mellom juli 2004 og april 2010. Retrospektiv kohorte bestod av pasienter undersøkt mellom 2004 og 2009, definert som kohort nr. 1. Prospektiv kohort (kohort nr. 2) ble rekruttert fra 2009 til 2010. Følgende variabler har blitt registrert: alder, systolisk BT, diastolisk BT, kjønn, menopausal status hos kvinner samt evt. hormonbruk, KMI, hypertensjon, hyperkolesterolemi, diabetes, røykestatus, hereditet, tidligere CAD eller hjerteinfarkt (MI) og CCS-score. I kohort 2 ble også symptomer registrert. Pasienter med tidligere ustabil angina, eller blitt behandlet med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypassoperasjon (CABG) har blitt ekskludert.	4781 pasienter ble inkludert i kohort 1, mens 633 pasienter ble inkludert i kohort 2. Gjennomsnittlig alder i kohort 1 var 64 år, 57% var menn. Gjennomsnittlig alder i kohort 2 var 63 år, 53% var menn. Sammenlignet med kohort 1 var det signifikant høyere CCSS ($p < 0.001$) og høyere prevalens av CAD ($p < 0.001$) i kohort 2, ellers var det ingen signifikante forskjeller mellom de to gruppene. AUC var signifikant høyere for oppdatert DF ($p < 0.001$), Duke ($p < 0.001$) og CORSCORE ($p = 0.001$) sammenlignet med DF. Tilsvarende sammenlignet med Morise: $p = 0.036$, $p = 0.032$ og $p = 0.024$. Sammenlignet man Morise med DF, så var førstnevnte signifikant bedre ($p = 0.049$). NRI og IDI:	Sjekkliste for kohortstudier: - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer: JA - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon: NEI - Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte: UKLART Var studien prospektiv: JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene: JA Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp: JA Er det gjort frafallsanalyser som redegjør for om de som har fra skiller seg fra dem som har fullført/ble fulgt opp: UKLART Var oppfølgingstiden nok til å påvise positive og/eller negative utfall: UKLART Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i design/gjennomføring: UKLART Er den som vurderer resultatene blindet for eksponert/ikke eksponert: NEI GRADE-vurdering: Antall: pasienter: 47818 i kohorte 1, 633 i kohorte 2 Biasrisiko: En viss risiko for bias ved kohortrekruttering: kun rekruttert fra et senter Inkonsistens: God konsistens Indirectness: God overførbarhet til norske forhold Imprecision: Se tabell I nabokollenen Publication bias: Nei Study event rates intervensjongruppe: gruppeavhengig Study event rates kontrollgruppe: gruppeavhengig Relative effekt: gruppeavhengig Overall quality of evidence (basert på punktene over) LAV
Konklusjon		I kohort 2 hadde 5% av pasientene 3 karsykdom, Duke var marginalt bedre enn DF til predikere 3 karsykdom ($p = 0.061$). NRI og IDI for tilsvarende var henholdsvis 0.041 (95% KI -0.148-0.231, $p = 0.67$) og 0.053 (95% KI -0.051-0.156, $p = 0.32$), ellers var det ingen forskjell mellom de ulike modellene med tanke på å kunne predikere trekarsykdom.	
Land			
Danmark			
År data innsamling			
2004-2010			

Table 3
Net reclassification improvement and integrated discrimination improvement of 5 different risk prediction models.

	Diamond-Forrester	Updated Diamond-Forrester	Duke	Morise	CORSCORE
Diamond-Forrester		0.136 (0.026-0.245) $p = 0.015$	0.132 (0.037-0.226) $p = 0.006$	0.085 (-0.021-0.191) $p = 0.12$	0.015 (-0.122-0.152) $p = 0.83$
Updated Diamond-Forrester	0.158 (0.027-0.289) $p = 0.018$		0.063 (0.018-0.108) $p = 0.006$	0.008 (-0.037-0.053) $p = 0.74$	0.011 (-0.051-0.073) $p = 0.24$
Duke	0.003 (-0.109-0.104) $p = 0.96$	-0.168 (-0.299 to -0.076) $p < 0.001$		-0.076 (-0.171-0.019) $p = 0.12$	-0.121 (-0.244-0.001) $p = 0.052$
Morise	0.139 (0.018-0.26) $p = 0.024$	0.019 (-0.091-0.093) $p = 0.80$	0.148 (0.054-0.244) $p = 0.002$		-0.027 (-0.142-0.088) $p = 0.65$
CORSCORE	0.188 (0.052-0.324) $p = 0.007$	0.021 (-0.043-0.085) $p = 0.52$	0.188 (0.09-0.286) $p < 0.001$	0.039 (-0.038-0.115) $p = 0.32$	

The grey tone cells present the net reclassification improvement with 95% confidence intervals and corresponding p-values. A positive value indicates that the horizontal risk model classifies patients more correctly than the vertical model. In Table 4 an example of the calculation of the net reclassification improvement (NRI) is presented. The light grey cells present NRI using 30-70% and the dark grey cells present NRI using 13.4-47.2%, respectively, to define the intermediate risk group. The cells without any grey tone present the integrated discrimination improvement with 95% confidence intervals and corresponding p-values. A positive value indicates an increased difference in average predicted probabilities between patients with and without significant coronary artery disease using the horizontal as compared to the vertical risk model.