

Hälsoekonomisk bedömning av Zenicor- EKG

Användningsområde

System där en patient själv kan registrera EKG i hemmiljö och översända dem digitalt till vården för utredning av hjärtrytmrubbningar såsom förmaksflimmer

Datum för beslut av underlag: 2022-01-12

Medicinteknikuppsdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som upphandlas av regionerna. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

MTP-rådet initierar vilka medicintekniska produkter som TLV ska utvärdera. MTP-rådet ger sedan en rekommendation till regionerna baserad på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Meike Paschen (medicinsk utredare), Maria Kinderås (hälsoekonom) och Shirin Daneshgari Najad (jurist)

Kliniska experter: Krister Lindmark (kardiolog), överläkare och docent, Kjell Jansson (klinisk fysiolog), överläkare, medicine doktor och verksamhetschef, och Mikael Lilja (allmänläkare), docent. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden som den hälsoekonomiska analysen bör vila på.

Företag: Zenicor Medical Systems AB

Diarienummer: 810/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Förmaksflimmer är den vanligaste arytmien hos vuxna, cirka tre procent av Sveriges befolkning över 20 år och tio procent över 80 år uppskattas ha förmaksflimmer.
- Förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av blodproppar, vilket kan orsaka ischemisk stroke (hjärninfarkt orsakad av minskat blodflöde). Därför är det viktigt att tidigt diagnostisera förmaksflimmer och vid behov behandla exempelvis med oral antikoagulantia i syfte att reducera strokerisken.
- Förmaksflimmerdiagnos ställs med elektrokardiogram (EKG). Rutinmässigt används 12-avlednings-EKG. För att diagnostisera förmaksflimmer som man inte detekterar med ett 12-avlednings-EKG vid ett vårdbesök används vanligtvis EKG-utrustning som mäter kontinuerligt över en längre tid, till exempel Holter-EKG.
- Zenicor-EKG består av två delar, den handhållna EKG-apparaten Zenicor-EKG-2 samt Zenicor Backend system.
- Zenicor-EKG-2 är en medicinteknisk produkt som är avsedd att användas för regelbunden, intermitterande egenregistrering av EKG och som möjliggör överföring av mätningarna via mobilnät till vårdgivaren.
- Med hjälp av Zenicor-EKG Backend-system kan vårdpersonal nå patienternas EKG med tillhörande data som lagras, analyseras och hanteras från Zenicors EKG-apparater.
- Företaget inkom med analys för en population av patienter med symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmer och där man inte detekterat förmaksflimmer med ett 12-avlednings-EKG vid ett första besök på vårdcentralen.
- TLV bedömer att patientpopulationen som ingår i företagets scenario är relevant då den stämmer överens med MTP-rådets beställning.
- Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet är ett Holter-EKG 24-timmar. För patienter som efter det fortfarande inte har diagnostiserats, följer ytterligare ett Holter-EKG 24-timmar och sedan ett Holter-EKG i sju dygn. Samtliga Holtermätningar utförs utanför vårdinrättning.
- TLV bedömer att Holter-EKG 24-timmar är det relevanta jämförelsealternativet vid första utredningen. Till skillnad från företaget bedömer TLV att Holter-EKG i sju dygn är relevant vid andra utredningstillfället.
- Holter-EKG möjliggör dock en bredare diagnostik av olika arytmier jämfört med handhållna EKG-apparater och teknikerna är inte generellt utbytbara. Analyserna i föreliggande rapport förutsätter därför att man enbart är intresserad av förmaksflimmerdiagnostik.
- TLV bedömer att de kliniska resultaten av företagets studier kan förväntas återspegla nyttan för patienter som söker sig till vården med någon form av symptom som kan vara förmaksflimmerrelaterade. Detta gäller vid användning av Zenicor-EKG i direkta jämförelsen med Holter-EKG 24-timmar. Huvudstudien medför dock en osäkerhet kring storleken på effektmåttet eftersom den är relativt liten och en singelcenterstudie. De övriga kliniska studierna är heterogena avseende patientpopulation och jämförelsealternativet, vilket medför osäkerheter i överförbarheten.
- Kostnadseffektiviteten av att använda Zenicor-EKG i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar bedöms utifrån en kostnadsnyttoanalys.
- TLV:s samlade bedömning utgår från produktens förmåga att detektera förmaksflimmer som tolkas av specialister inom specialiserad vård vid användning i 14 dagar.
- Resultaten drivs i hög grad av produktens förmåga att uppnå en högre detektionsgrad av förmaksflimmer i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar samtidigt som användning av produkten är potentiellt resursbesparande då vissa delar av utredningen sker via primärvården.

- Företaget uppger en kostnad om [---] kronor exklusive moms per patientutredning med Zenicor-EKG. I kostnaden ingår Zenicor-EKG Backend-system.
- Totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i grundscenariot är i genomsnitt 0,0037 med en kostnadsbesparing på cirka 384 kronor i jämförelse mot Holter-EKG 24-timmar. Grundscenariot i den hälsoekonomiska utvärderingen pekar således på att användningen av Zenicor-EKG ger större nytta till en lägre kostnad (dominerar dagens strategi).
- Osäkerheten i det hälsoekonomiska resultatet är medelhögt, vilket får en viss påverkan på analysens slutresultat. Dessa osäkerheter har dock hanterats genom känslighetsanalyser och är inte så stora att de påverkar slutsatsen kring produktens kostnadseffektivitet.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
1.1	Beställningens omfattning och avgränsningar	1
1.2	Begrepp och förkortningar.....	2
2	Förmaksflimmer	3
2.1	Diagnostik	3
2.2	Behandling	5
2.3	Uppföljning av behandling	6
2.4	TLV:s diskussion	6
3	Den medicintekniska produkten Zenicor-EKG	8
3.1	Teknisk beskrivning	8
3.2	Avsedd användning.....	8
3.3	Organisatoriska aspekter	9
3.4	Juridiska aspekter	10
3.5	Jämförelsealternativ enligt företaget.....	10
3.6	TLV:s diskussion	10
4	Klinisk effekt och patientnytta.....	12
4.1	Kliniska studier	12
4.2	TLV:s diskussion	14
5	Hälsoekonomi	15
5.1	Effektmått	16
5.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
6	Resultat	24
6.1	Företagets grundscenario.....	24
6.2	TLV:s grundscenario	25
6.3	Budgetpåverkan.....	27
6.4	Samlad bedömning av resultaten	28
7	Uppföljning	29
8	Referenser.....	30

1 Bakgrund

1.1 Beställningens omfattning och avgränsningar

Den 14 december 2020 fick TLV en beställning från det medicintekniska produktrådet, MTP-rådet, att utföra hälsoekonomiska bedömningar av produkter som var avsedda för att diagnostisera och/eller monitorera förmaksflimmer. I beställningen nominerade MTP-rådet totalt fem produkter: Coala Heart Monitor Pro (Coala Life), KardiaMobile (AliveCor), CardioMem CM 100 XT (Getemed), PhysioMem PM 100 (Getemed) och Zenicor-EKG (Zenicor). Beställningen från MTP-rådet var framtagen i samråd med nationellt programområde, NPO, för hjärt- och kärlsjukdomar inom det nationella kunskapsstyrningssystemet för hälso- och sjukvård [1].

MTP-rådet önskade i första hand hälsoekonomiska underlag rörande diagnostik, och i viss mån monitorering, inom primärvården. Produkterna som nominerades hade gemensamt att patienten själv skulle kunna registrera sitt EKG med hjälp av en eller flera avledningar, och att denna registrering skulle kunna ske intermittent. Därtill skulle EKG kunna sändas trådlöst till en applikation eller motsvarande för att sedan skickas vidare till vårdgivaren. De olika produkterna har dock delvis olika egenskaper vilket gör att vissa användningsområden kan skilja sig åt. Detta framgår av respektive produkts utvärdering.

Avseende diagnostiken skulle utvärderingen huvudsakligen fokusera på patienter som söker sig till vården med någon form av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade. Syftet med diagnostiken skulle vara att fastställa om patienten har förmaksflimmer eller inte. Fokus skulle ligga på primärvård, och att de initiala vårdstegen skulle skötas inom primärvården.

Avseende monitoreringen skulle utvärderingen fokusera på patientgruppen som står på frekvensreglerande läkemedelsbehandling för förmaksflimmer. Syftet med denna monitorering skulle vara att få en bild av hur välfungerande läkemedelsbehandlingen är för berörda patienter i vardagen. Ett alternativt område av intresse var enligt MTP-rådet monitorering av patienter som hade genomgått någon form av kirurgi, till exempel ablationsbehandling.

MTP-rådet var inte intresserade av hälsoekonomiska bedömningar avseende screening med de nominerade produkterna. Under år 2014 respektive 2016 genomförde TLV en hälsoekonomisk bedömning avseende screening med tum-EKG, där en av de nu nominerade produkterna användes (Zenicor-EKG).

TLV har under arbetets gång varit i kontakt med samtliga ovannämnda företag för att inhämta underlag. Getemed avböjde att komma in med underlag rörande produkten PhysioMem PM 100 och TLV har därför inte utfört någon hälsoekonomisk bedömning av denna produkt. För övriga produkter valde företagen att komma in med underlag och TLV har därför utvärderat dessa produkter.

Utöver underlag från företagen har även publika källor använts som underlag till rapporten. Kliniska experter inom allmänmedicin (Mikael Lilja), kardiologi (Kristen Lindmark) och klinisk fysiologi (Kjell Jansson) har konsulterats.

1.2 Begrepp och förkortningar

Ablation	Kirurgisk behandling av förmaksflimmer
App	Applikation
Antikoagulantia	Proppförebyggande läkemedel, även kallat blodförtunnande
Arytmier	Rubbningar i hjärtats rytm
BMA	Biomedicinsk analytiker
CER	Continuous event recorder
Detektionsgrad (Diagnostic yield)	Andel av en grupp som får diagnos
Elektrokardiografi	En metod för att studera hjärtats elektriska aktivitet
EKG	Elektrokardiogram
Elkonvertering	Metod för att återställa normal hjärtrytm
ELR	External loop recorder
Event recorders	Apparater som övervakar hjärtat kontinuerligt och spelar enbart in potentiellt allvarliga arytmier för senare analys
ILR	Internal loop recorder
Ischemisk stroke	Akut insjuknande med fokala neurologiska symptom som varar minst 24 timmar och som orsakas av en tilltäppt artär
KI	Konfidensintervall
NHS	National Health Service är den statliga organisation som ansvarar för den offentliga sjukvården i Storbritannien
NOAK	Non-vitamin K orala antikoagulantia/Nya orala antikoagulantia
OAK	Orala antikoagulantia
Paroxysmal	Periodvis eller anfallsvis
Patch	EKG-apparat som fästs på patientens kropp och registrerar kontinuerligt
Persisterande	Ihållande
Presynkope	Svimmingskänsla
P-vågen (EKG)	Motsvarar förmaksdepolariseringen
RR-intervall (EKG)	Tiden mellan två på varandra följande depolariseringar av hjärtats kamrar
SD	Standardavvikelse
TIA	Transitorisk Ischemisk Attack; fokalneurologiska bortfallssymptom, orsakade av cirkulationsrubbning i en artär som försörjer ett specifikt kärlområde i centrala nervsystemet, där samtliga symptom är övergående inom 24 timmar
Takykardi	Ovanlig hög hjärtfrekvens, över 100 slag/min under minst 3 efterföljande RR intervall
Waran (warfarin)	Oral antikoagulantia som påverkar omsättningen av vitamin K

2 Förmaksflimmer

Förmaksflimmer är en hjärtsjukdom som tillhör gruppen arytmier. Arytmier är rubbningar i hjärtats rytm och det finns många olika typer av arytmier. Förmaksflimmer innebär att den elektriska aktiviteten i förmaken inte är koordinerad, vilket leder till en snabb och oregelbunden hjärtrytm [2]. Symptom på förmaksflimmer kan bland annat vara hjärtklappning, oregelbunden rytm, oroskänsla i bröstet, nedsatt fysisk prestationsförmåga [3] och presynkope (svimningskänsla) [4].

Förmaksflimmer kan delas in i tre olika varianter [3]:

- paroxysmalt – pågår kortare än sju dygn och upphör spontant (självterminerande)
- persisterande – pågår sju dygn eller längre och kräver behandling för att upphöra (ej självterminerande)
- permanent/kroniskt – pågår över en månad

Förmaksflimmer kan vara antingen symptomatiska eller asymptomatiska. Asymptomatiska förmaksflimmer, där patienten inte känner av symptom, kallas även för "tyst" förmaksflimmer. Det har också visats att många patienter med asymptomatiska förmaksflimmer har symptom, fast inte är medvetna om att det är tecken på förmaksflimmer. Därför talar man ibland om känt och okänt förmaksflimmer [5].

Förmaksflimmer är den vanligaste arytmien hos vuxna. Det beräknade antalet personer över 20 år som hade känt förmaksflimmer vid årsskiftet 2014/2015 var 268 000, vilket motsvarade cirka tre procent av den vuxna befolkningen i Sverige [5, 6]. Cirka tio procent av Sveriges befolkning över 80 år uppskattas ha förmaksflimmer. I alla åldersgrupper är förmaksflimmer vanligare hos män än hos kvinnor. Det är svårt att bedöma hur många förmaksflimmer som är tysta, men några studier talar för att det är runt en tredjedel [3, 6].

Förmaksflimmer medför en ökad risk att drabbas av blodproppar som kan orsaka ischemisk stroke, hjärninfarkt orsakad av minskat blodflöde. Det är därför viktigt att diagnostisera förmaksflimmer och vid behov behandla med exempelvis orala antikoagulantia för att förebygga stroke [2].

2.1 Diagnostik

Förmaksflimmer kan diagnostiseras med hjälp av elektrokardiografi, som är en metod för att studera hjärtats elektriska aktivitet och en av de vanligaste hjärtundersökningarna. Med hjälp av elektroder mäts den elektriska aktiviteten från hjärtat och åskådliggörs i ett elektrokardiogram, EKG.

Olika delar av EKG-kurvan benämns med olika bokstäver. Den så kallade P-vågen motsvarar förmaksdepolariseringen och ett så kallat RR-intervall är tiden mellan två på varandra följande depolariseringar av hjärtats kamrar [7]. Enligt det svenska nationella kliniska kunskapsstödet ställs förmaksflimmerdiagnosen med EKG som visar oregelbundna RR-intervall och avsaknad av P-vågor i episoder längre än 30 sekunder [3].

2.1.1 12-avlednings-EKG eller 12-kanals EKG

Rutinmässigt används 12-avlednings-EKG hos patienter med symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade. Vid undersökning placeras sex elektroder på bröstet och fyra elektroder på extremiteterna. Med hjälp av olika kombinationer av elektroder kan sedan hjärtats elektriska aktivitet studeras från olika vinklar, så kallade avledningar. Benämningen 12-avlednings-EKG, eller 12-kanals EKG, kommer av att ett standard-EKG ger tolv avledningar. Olika avledningar kan lämpa sig olika bra beroende

på vilken del av hjärtat som är av intresse. Hela undersökningen tar mellan fem och tio minuter och kan utföras på vårdcentraler, i ambulans eller på sjukhus [7]. Om man misstänker förmaksflimmer, men inte kan påvisa detta med ett rutinmässigt 12-avlednings-EKG, remitteras patienter idag till en längre EKG-undersökning.

2.1.2 Holter-EKG

Holter-EKG är en metod för att undersöka en patients hjärtrytm kontinuerligt under en längre tidsperiod. Perioden kan variera mellan 24 timmar och sju dygn, där TLV:s kliniska experter [KL, KJ, ML] uppger att 24 timmar är vanligast i Sverige för att kunna ställa diagnosen förmaksflimmer hos patienter där man inte har detekterat förmaksflimmer med ett 12-avlednings-EKG vid vårdbesöket.

Vid Holter-EKG används vanligtvis tre till fem elektroder för att analysera olika arytmier inklusive förmaksflimmer. Under mätperioden uppmanas patienten föra dagbok över sina symptom så att sjukvården sedan kan relatera dessa till EKG-registreringarna [8].

Holter-apparaturen lämnas generellt ut till patienten av en sjuksköterska eller en biomedicinsk analytiker, BMA, inom den specialiserade vården. Även tolkning av registrerade EKG sker inom den specialiserade vården, antingen av en kardiolog, klinisk fysiolog eller BMA. Samtliga Holterundersökningar utförs icke-inneliggande.

2.1.3 Handhållna EKG-apparater för egenregistrering

En annan metod för att undersöka en patients hjärtrytm under en längre tidsperiod, framför allt vid misstänkt paroxysmalt förmaksflimmer, är med hjälp av intermittenta EKG-registreringar som patienten själv initierar med handhållen EKG-apparat [9]. Med denna typ av produkter kan hjärtrytmen övervakas under en tidsperiod på mellan en och flera veckor.

När patienten känner av symptom registrerar hen ett EKG. Registrering sker normalt också vid ett eller flera förbestämda tillfällen per dag, oftast morgon och kväll. Mätningen skickas sedan digitalt till vårdgivaren för tolkning av EKG-data.

I den utsträckning som EKG-apparater för egenregistrering används idag, lämnas de oftast ut inom den specialiserade vården och EKG-data tolkas antingen av en kardiolog, klinisk fysiolog eller BMA inom den specialiserade vården [KL, ML].

Produkterna som har nominerats för hälsoekonomisk bedömning i MTP-rådets beställning tillhör denna produktgrupp.

2.1.4 Andra EKG-metoder

Det finns även andra typer av EKG-apparater, däribland så kallade event recorders, implantable loop recorders, ILR, och patches, som används för en längre registreringstid. Enligt TLV:s anlitade experter skiljer sig användningen av dessa mellan olika regioner i Sverige [KJ, KL].

Event recorders övervakar hjärtat kontinuerligt och spelar enbart in potentiellt allvarliga arytmier för senare analys. När patienten känner sina typiska arytmisymptom kan hen dessutom trycka på en knapp för inspelning. Enheten bärs hängande runt halsen i sju till 14 dagar [10]. Event recorders kan även kallas för external loop recorders, ELR, eller continuous event recorders, CER.

Implantable loop recorder, ILR, är ett samlingsnamn för implanterbara hjärtmonitorer. De placeras under huden på vänster sida av bröstorgen strax ovanför hjärtat och fångar upp hjärtats elektriska aktivitet kontinuerligt [11].

Patches fästs på patientens kropp och möjliggör kontinuerlig registrering under upp till 14 dagar [12].

Det är inte känt för TLV i vilken utsträckning dessa olika typer av EKG-apparater används i Sverige.

2.2 Behandling

För att kontrollera hjärtfrekvensen, återställa normal hjärtrytm samt förebygga återfall av förmaksflimmer eller risk för sekundära sjukdomar, kan hälso- och sjukvården behandla förmaksflimmerpatienter med läkemedel, elkonvertering och kirurgisk behandling [3].

Läkemedel som används vid förmaksflimmer är blodförtunnande läkemedel, anti-koagulantia; rytmstabiliserande läkemedel, antiarytmika, och frekvensreglerande läkemedel. Rytmstabiliserande läkemedel används för att förebygga förmaksflimmer, medan frekvensreglerande sänker hjärtfrekvensen vid förmaksflimmer [13].

För att förebygga blodproppsbildning och ischemisk stroke ges antikoagulantia. De vanligaste formerna av antikoagulantia är så kallade Non-vitamin K Orala Antikoagulantia, NOAK, respektive warfarin. Läkemedelsverket rekommenderar generellt NOAK före warfarin vid nyinsättning till patienter med förmaksflimmer, på grund av påvisad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar vid NOAK [14]. För tillfället används i Sverige fyra olika NOAK vid förmaksflimmer: dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana) [15]. TLV:s kliniska experter [KL, ML] uppskattar att 80–90 procent av alla patienter som diagnostiseras med förmaksflimmer får behandling med oral antikoagulantia. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister (se Tabell 1) behandlades 96,5 procent av patienter med förmaksflimmerdiagnos vid nyinsättning med NOAK och 3,5 procent med warfarin år 2020.

Tabell 1 Fördelning av ordinerad antikoagulantia vid nyinsättning av läkemedelsbehandling vid förmaksflimmer

Data är hämtade från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister. NOAK representerar summan av Eliquis, Lixiana, Pradaxa och Xarelto.

	Warfarin (%)	NOAK (%)
2016	14,0	86,0
2017	7,1	92,9
2018	4,8	95,2
2019	3,8	96,2
2020	3,5	96,5

En möjlig biverkan av orala antikoagulantia är blödningar. Om behandlingen ska ges eller inte beror på hur stor strokerisken bedöms vara. För att bedöma strokerisken vid förmaksflimmer kan den så kallade CHA₂DS₂-VASc-skalan användas. CHA₂DS₂-VASc ger en poäng från noll till nio som baseras på faktorerna hjärtsvikt, högt blodtryck, ålder, diabetes, tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (övergående störning i hjärnans blodcirkulation) eller tromboembolism (blodproppsbildning), vaskulär sjukdom och kön. Antikoagulantia bör enligt Socialstyrelsens rekommendationer övervägas vid en poäng eller mer hos män och två poäng eller mer hos kvinnor [2, 3].

Elkonvertering är en metod där man genom en elektrisk stöt kan återställa normal hjärtrytm vid exempelvis förmaksflimmer [16]. Elkonvertering rekommenderas vid nytillkommet eller återkommande förmaksflimmer, medan indikationen är tveksam för patienter med mycket täta återfall eller persisterande förmaksflimmer [17]. Enligt det svenska patientregistret genomgick 22 874 förmaksflimmerpatienter en elkonvertering

mellan 1 januari 2006 och 1 december 2010, motsvarande runt 4 600 patienter om året [18].

Om symptom kvarstår trots läkemedelsbehandling kan en kirurgisk behandling vara motiverad. En form av kirurgisk behandling, så kallad ablation, används för att blockera onormala impulser som upprätthåller eller utlöser förmaksflimmer. Tekniken innebär att området i hjärtat/lungven som orsakar rytmrubbningen lokaliserar, och sedan bränns eller fryses så att de elektriska signalerna släcks ut. Under 2020 genomfördes i Sverige 2 606 ablationer på patienter med förmaksflimmerdiagnos [19].

Vid svåra fall kan även en så kallad maze-operation vara aktuell, vilket är ett öppet kirurgiskt ingrepp [20].

2.3 Uppföljning av behandling

Enligt Nationellt kliniskt kunskapsstöd bör blodstatus och njurfunktion kontrolleras en månad efter insättning av NOAK och därefter utifrån individuell bedömning. Vid insättning och behandling med warfarin krävs regelbundna kontroller. Uppföljning rekommenderas årligen eller oftare utifrån individuell bedömning [3]. NOAK- eller warfarinbehandling monitoreras inte med EKG-undersökningar i Sverige idag.

Enligt TLV:s kliniska expert [KL] kan EKG över längre tid användas vid både nyinsättning, dosjustering och allmän uppföljning efter insättning av frekvensreglerande läkemedel, men där kan man ofta ersätta med enstaka 12-avlednings-EKG. En annan klinisk expert [ML] menar att uppföljning och kontroll varierar beroende på hur allvarliga symptom patienten har. Inom primärvården tror experten inte att man använder Holter-EKG för uppföljning, eftersom dessa patienter normalt har mindre symptom. TLV har inte kännedom om någon riktlinje man följer i Sverige för uppföljning av patienter som får frekvensreglerande läkemedel.

Enligt TLV:s kliniska expert [KL] är ett återbesök med 12-avlednings-EKG standard efter en elkonvertering [21], men att det sällan finns behov av längre EKG-undersökningar eller EKG med handhållna apparater eller liknande. Han pekar på att uppföljningen styrs av symptom snarare än flimmerbörda.

Efter ablationsbehandling genomförs en Holterundersökning [22]. Enligt TLV:s anlitade kliniska expert [KL] är det vanligast med Holter-EKG sju dygn för patienter efter ablationsbehandling. Ibland följs patienter upp med handhållna EKG-apparater.

2.4 TLV:s diskussion

Patientpopulationen som omfattas av MTP-rådets beställning rörande diagnostisering är patienter som söker sig till primärvården med någon form av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterat, men där någon förmaksflimmerdiagnos inte kan ställas vid det första vårdbesöket. Patienterna remitteras därför till den specialiserade vården för utredning med långtids-EKG. Enligt TLV:s kliniska experter [KL, KJ, ML] är det svårt att specifikt karakterisera patienterna och uppskatta antalet patienter. Förmaksflimmer förekommer i alla åldrar, men prevalensen stiger med åldern och andra riskfaktorer. TLV:s kliniska expert [KL] har uppskattat att en rimlig prevalens i den gruppen av personer som söker vård i samband med symptom förenliga med förmaksflimmer kan vara mellan 10 och 20 procent.

Enligt TLV:s kliniska experter [KL, KJ, ML] är Holter-EKG 24-timmar den vanligaste metoden för utredning av förmaksflimmer efter remiss till den specialiserade vården, men även Holterundersökningar på 48 timmar och i sju dygn förekommer. Experterna anser att användningen skiljer sig åt över landet och i några regioner förekommer redan en viss

användning av handhållna EKG-apparater. Vilken metod som väljs, styrs bland annat av symptomens frekvens och läkarens beprövade erfarenhet, anger experterna.

Enligt TLV:s kliniska expert [KL] gör man en längre registrering vid ett eventuellt andra utredningstillfälle, till exempel en Holterundersökning på sju dygn.

Enligt både TLV:s kliniska experter [KJ, ML] och riktlinjer av European Society of Cardiology [23] utgör EKG-registreringar från en handhållen EKG-apparat en adekvat grund för att diagnostisera förmaksflimmer. TLV utgår därför från att någon bekräftande 12-avlednings-EKG inte behövs efter att en förmaksflimmerdiagnos har ställts baserat på data från en handhållen EKG-apparat.

Enligt TLV:s anlitade experter [KJ, ML, KL] är det allmänt ansett att handhållna EKG-apparater som används över en längre tidsperiod hittar fler förmaksflimmer än Holter-EKG 24-timmar hos patienter med symptom som uppstår sällan.

Experten [KJ] framhåller dock att en handhållen EKG-apparat inte kan ge lika mycket information som en Holterundersökning. Andra arytmier än förmaksflimmer kan därför vara svårare eller omöjliga att diagnostisera med en handhållen EKG-apparat jämfört med en Holterundersökning. Om frågeställningen är bredare än enbart förmaksflimmer menar därför experten [KJ] att en handhållen EKG-apparat inte kan ersätta en Holterundersökning. Hos patientpopulationen som är aktuell utifrån MTP-rådets beställning antas därmed att frågeställningen enbart handlar om misstänkt förmaksflimmer.

TLV:s bedömning:

Handhållna EKG-apparater kan enligt TLV:s kliniska experter användas för att diagnostisera förmaksflimmer. De ger dock mer begränsad information än konventionella EKG-mätningar. TLV bedömer därför att handhållna EKG-apparater huvudsakligen kommer att användas för utredning av misstänkt förmaksflimmer.

Den patientpopulation som TLV bedömer relevant avseende MTP-rådets beställning rörande diagnostisering är patienter som söker sig till primärvården med någon form av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterad, och för vilka någon förmaksflimmerdiagnos inte kan ställas vid det första primärvårdsbesöket vilket föranleder remiss för vidare utredning med frågeställning förmaksflimmer.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet i den första utredningen efter 12-avlednings-EKG i primärvården bör vara Holter-EKG 24-timmar i den specialiserade vården, eftersom det är den vanligaste metoden i Sverige för denna patientpopulation. Vid ett eventuellt andra utredningstillfället bedömer TLV att en längre undersökning som Holter-EKG i sju dygn är relevant baserad på kliniska expertens utlåtande.

De patientpopulationer som TLV bedömer relevant avseende MTP-rådets beställning rörande monitorering är patienter som har genomgått någon form av kirurgiskt ingrepp, till exempel ablation, liksom patienter som står på frekvensreglerande läkemedelsbehandling för förmaksflimmer.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet för patienter som har genomgått ablation är en Holterundersökning i sju dygn, eftersom det är den vanligaste metoden i Sverige för denna patientpopulation. Uppföljning av patienter som står på frekvensreglerande läkemedel är olika och sker bland annat med längre EKG-undersökningar.

3 Den medicintekniska produkten Zenicor-EKG

Zenicor-EKG består av två delar, den handhållna EKG-apparaten Zenicor-EKG-2 samt en webbaserad tjänst som kallas Zenicor Backend system, även kallad "Läkarsystemet". Produkten kommer för enkelhets skull att refereras till som Zenicor-EKG i denna rapport. Företaget som tillhandahåller Zenicor-EKG är Zenicor Medical Systems AB, härfter benämnt företaget.

3.1 Teknisk beskrivning

Zenicor-EKG består av en fristående handhållen EKG-utrustning, som används av patienter för att registrera och lagra enkanals-EKG med tillhörande data och överföra dem via mobilnätet (2G/4G/5G) till Zenicors server.

Patienten registrerar ett EKG genom att lägga tummarna på två elektroder i 30 sekunder. Rekommenderad användningsfrekvens är enligt företaget två till fyra EKG-registreringar per dag samt vid symptom, under två till fyra veckor. Om apparaten inte har mobiltäckning lagras alla registrerade EKG i apparaten till nästa sändning. Apparaten kan lagra upp till 200 EKG.

Zenicor-EKG Backend-system är en digital tjänst för professionell medicinsk bedömning av hjärtarytmier. I Zenicor-EKG Backend-system kan ansvarig vårdpersonal nå patienternas EKG med tillhörande data som lagras, analyseras och hanteras från Zenicors EKG-apparater. Det finns flera integrerade algoritmer och verktyg för att ge tolkningsstöd av EKG, men enligt företaget sätts slutgiltig tolkning och diagnos alltid av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

Zenicor-EKG-2 och Zenicor-EKG Backend-system har båda CE-märkning som medicintekniska produkter i klass 2a enligt direktiv 93/42/EEG för medicintekniska produkter (MDD) från år 2020, med ursprungliga registreringar från 2010 (Zenicor-EKG-2) respektive 2015 (Zenicor-EKG Backend-system).

Då produkten är fristående behöver patienten inte ha någon egen utrustning, såsom exempelvis mobiltelefon, för att kunna utföra EKG-registreringar. Produkten har ingen display som visar mätvärden, och patienten kan därför inte själv se sitt EKG efter avslutad EKG-registrering.

3.2 Avsedd användning

Zenicor-EKG är avsedd att göra det möjligt för patienter att registrera och lagra enkanals-EKG med tillhörande data och överföra dem till Zenicor-EKG Backend-system för medicinsk professionell bedömning av symptomatisk och asymptomatisk hjärtarytmi.

Zenicor-EKG Backend System är avsedd för att ta emot, lagra, visa, analysera och hantera EKG:n med tillhörande data från Zenicor EKG apparater. Det tillåter medicinskt utbildad personal att tolka patient EKG:n för att upptäcka förmaksflimmer och andra hjärtarytmier hos vuxna och barn. Läkare har ansvaret för slutgiltig tolkning och diagnos.

Enheten är avsedd att användas i professionella hälso- och sjukvårdsmiljöer och hemsjukvård. Den är utformad för att möjliggöra användning även hos patienter med pacemaker eller implanterbar defibrillator.

Zenicor-EKG används idag främst för att diagnostisera patienter med symptom som misstänks vara arytmorsakade. Enligt företaget kan Zenicor-EKG också användas för:

- Primärpreventiv screening: Letar efter asymtomatiska förmaksflimmer i riskgrupper
- Sekundärpreventiv screening: Letar efter asymtomatiska förmaksflimmer hos strokepatienter

- Monitorering av hjärtrytmen hos patienter med redan känd sjukdom, till exempel efter ablation
- Uppföljning av patienter efter perkutan koronar intervention eller bypassoperation

Företaget valde att avgränsa analysen som har lämnats in till TLV till att utvärdera diagnos av förmaksflimmer i en vuxen population som aktivt söker vård för symptom som misstänks vara förmaksflimmerrelaterade. Mot bakgrund av detta har TLV inte tittat på några av de ytterligare listade användningarna.

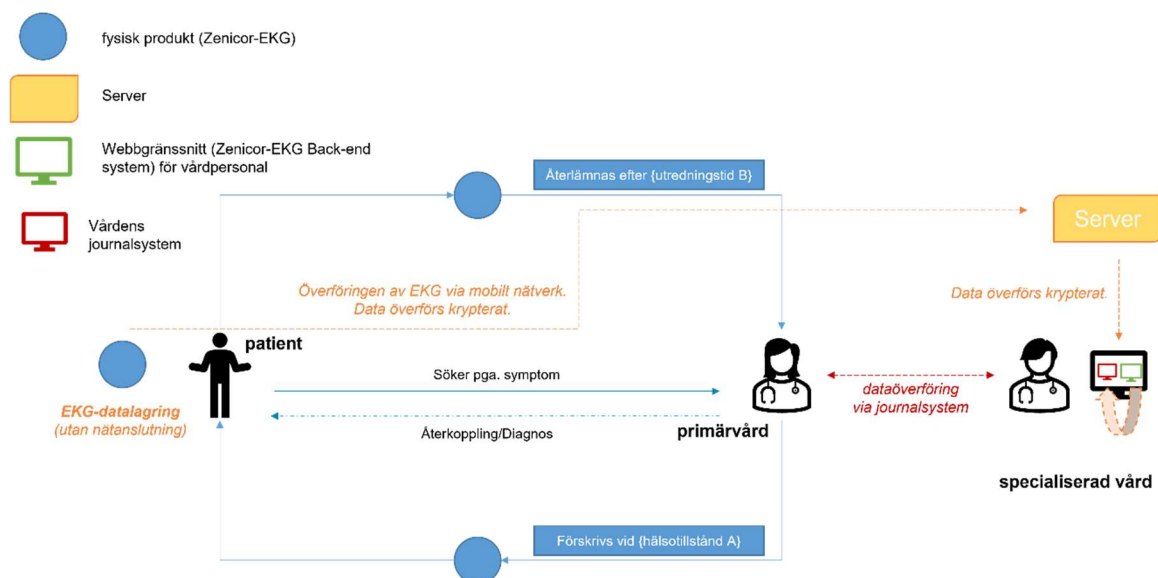
3.3 Organisatoriska aspekter

Zenikor-EKG kan enligt företaget användas i en digitalt integrerad vårdkedja. I denna vårdkedja sker utlämning av Zenicor-EKG inom primärvården i samband med det första vårdbesöket där patienten idag sannolikt skulle ha remitterats till den specialiserade vården efter att ha tagit ett 12-kanaligt EKG utan att diagnos kunde ställas. Enligt företagets modell behöver patienten få en 15 minuters lång introduktion kring hantering av produkten i samband med utlämnandet.

Patienten mäter EKG i 14 dagar. EKG-data överförs trådlöst till Zenicor-EKG Backend-system och sedan lämnar patienten tillbaka Zenicor-EKG till primärvården. EKG-mätningarna tolkas centraliserat inom den specialiserade vården löpande under den tidsperiod som patienten mäter sina EKG.

Efter avslutad undersökning skickas remissvar från den specialiserade vården till behandlande läkare i primärvården. Behandlande läkare informerar patienten om utfallet och ansvarar för fortsatt handläggning.

Figur 1: Organisatoriska aspekter i användning av Zenicor-EKG



3.3.1 Lansering och användning i Sverige

Enligt företaget används Zenicor-EKG sedan 2010 i nästan alla av Sveriges regioner, på kardiologiska kliniker, klinisk fysiologi och stroke-enheter, barnkardiologikliniker och vårdcentraler. Vidare anger företaget att produkten redan används i en så kallad digitalt integrerad vårdkedja inom dels Region Värmland, dels inom vårdbolaget Tiohundras verksamhet i Norrtälje. För närvarande pågår en utvärdering av arbetssättet med tum-EKG inom primärvården i Värmland där, enligt företaget, Zenicor-EKG används på 2/3 av alla vårdcentraler. Enligt företaget marknadsförs och säljs Zenicor-EKG idag

uteslutande till hälso- och sjukvården och enskilda individer kan endast använda produkten på förskrivning/lån från vården.

3.4 Juridiska aspekter

Uppgifter om en patients EKG är känsliga personuppgifter eftersom de rör patientens hälsa. TLV återger nedan vad företaget har uppgett vid förfrågan om hur dessa uppgifter hanteras när en vårdgivare erbjuder produkten till en patient i syfte att ge hälso- och sjukvård. TLV har inte utfört någon juridisk analys.

För att starta en utredning på mottagningen behöver patientens personuppgifter kopplas till en specifik apparats ID. Apparaten lagrar ingen annan information om patienten utöver EKG, dvs. varken namn, personnummer eller annan information om patienten finns lagrad i apparaten. Vid överföring av data till Zenicors server är data krypterat. Överföring av data mellan servern och vårdgivarens dator är även krypterad.

Enligt företaget är vårdgivaren personuppgiftsansvarig för den personuppgiftsbehandling som sker, medan företaget är personuppgiftsbiträde.

Patientdata överförs inte till ett land utanför EU/EES. I Zenicors standardavtal ges Zenicor rätt att använda EKG-data anonymiserat för förbättring av tjänsten.

3.5 Jämförelsealternativ enligt företaget

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet för utredning av vuxna patienter med symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade och där man inte har detekterat förmaksflimmer med ett 12-avlednings-EKG vid första vårdbesöket är ett Holter-EKG 24-timmar inom den specialiserade vården efter remiss från primärvården, som följs av ytterligare ett Holter-EKG 24-timmar och sedan ett Holter-EKG i sju dygn för patienter som inte diagnostiserades vid första respektive andra Holterundersökningen.

3.6 TLV:s diskussion

Företagets har inkommit med en analys avgränsad till diagnostisering av förmaksflimmer i en vuxen population som aktivt söker vård för symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade. Patientpopulationen stämmer överens med MTP-rådets beställning och är därmed relevant. Företaget har inte inkommit med analyser för någon alternativ patientgrupp.

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet för utredning av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmer och där man inte har kunnat detektera förmaksflimmer med ett 12-avlednings-EKG vid det första vårdbesöket, är ett Holter-EKG 24-timmar inom den specialiserade vården efter remiss från primärvården. Hos patienter där något förmaksflimmer inte upptäcks vid den första Holterundersökningen antar företaget att det görs ett ytterligare Holter-EKG 24-timmar. Om det inte heller vid denna undersökning upptäcks något förmaksflimmer går man vidare med ett Holter-EKG i sju dygn som tredje undersökning. TLV:s kliniska experter [KJ, KL, ML] har uppgett att ett Holter-EKG 24-timmars är den vanligaste undersökningen i första utredningsomgången av misstänkt paroxysmalt förmaksflimmer. Enligt TLV:s kliniska expert [KL] brukar man dock göra en längre registrering vid ett eventuellt andra utredningstillfälle, till exempel en Holterundersökning i sju dygn.

Vid användning av produkten i primärvården skulle utlämning och återlämning av produkten ske via primärvården i stället för via den specialiserade vården som det görs idag, men tolkning skulle ske inom den specialiserade vården. Företagets föreslagna vårdkedja förutsätter kunskap om produkten hos personalen i primärvården för att kunna ge

patienten en introduktion till produktens användning. Enligt TLV:s anlitade experter [KL, ML] kommer denna inläring att ske lätt och snabbt.

Företagets föreslagna vårdkedja förutsätter vidare en bra samverkan mellan primär- och den specialiserade vården för att säkerställa dataöverföring till den specialiserade vården med central EKG-tolkning och återkoppling till primärvården där behandlingen initieras. Enligt TLV:s experter [KJ, KL, ML] sker redan idag tolkning av Holterundersökningar inom den specialiserade vården så anpassningar som företagets föreslagna vårdkedja medför är troligtvis därför relativt små.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att patientpopulationen som ingår i företagets scenario är relevant då den stämmer överens med MTP-rådets beställning.

Vidare bedömer TLV att Holter-EKG 24-timmar utgör relevant jämförelsealternativ i första utredningsgången, men bedömer till skillnad från företaget att Holter-EKG i sju dygn är det relevant vid andra utredningstillfället.

TLV bedömer att införandet av produkten enligt företagets digitala integrerade vårdkedja är förenlig med nuvarande svensk praxis och att eventuella anpassningar är hanterbara.

4 Klinisk effekt och patientnytta

4.1 Kliniska studier

Zenikor-EKG har utvärderats i flera kliniska studier, av vilka de mest relevanta för denna utvärdering sammanfattas i Tabell 2. Av dessa är studien av Hendrixx et al. [24] den mest centrala för denna utvärdering. Studien av Hendrixx et al. [24] beskrivs därför mer utförligt nedan.

Tabell 2: Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Jämförelsealternativ	Primärt utfall
Hendrixx et al., 2014 [24]	Prospektiv kohortstudie med crossoverdesign, singelcenter	N = 95 patienter 42 män och 53 kvinnor Medelålder: 54,1 år Hjärtklappningar eller yrsel/presynkope Konsekutiva patienter (man är sin egen kontroll, först får man Holter-apparaten, sedan registrerar man med Zenicor-EKG)	Zenicor-EKG 30 sekunder 2 gånger/dag (morgon + kväll) + vid symptom 28 dagar	Holter-EKG 24-timmar	Antal detekterade förmaksflimmer: Zenicor-EKG: 9 Holter-EKG: 2
Svennberg et al., 2015 STROKESTOP Study [25]	Multicenter, prospektiv, randomiserad, befolkningsbaserade systematisk förmaksflimmer-screeningstudie	Kohort 75 och 76 åringar (25 000 svenskar) N = 7173 deltagare Ålder: 75/76 år Utan tidigare FF och som var i sinusrytm vid första besöket	Zenicor-EKG 2 veckor 2 gånger/dag och vid symptom	Ingen screening	Antal nyupptäckta förmaksflimmer: Hos 3% av den screenade populationen upptäcktes tidigare okänt förmaksflimmer. Hos 9,3% i den screenade populationen fanns ett tidigare känt förmaksflimmer, vilket gav en total prevalens på 12,3%.
Orrsjö et al., 2014 [26]	Retrospektiv studie, öppen	N = 360 undersökningar Efter stroke eller TIA	Zenicor-EKG 3 veckor, delvis 30 dagar 2 gånger/dag + vid symptom 30 sekunder (N=114)	Holter-EKG 48-timmar (N= 246)	Antal upptäckta paroxysmala förmaksflimmer: Zenicor: 13 (11,4%) Holter-EKG: 7 (2,8%) (p = 0,001)
Doliwa Sobocinski et al., 2012 [27]	Prospektiv, öppen	N= 249 57% män Ålder: 72 år (spann: 39–91) Patienter efter stroke eller med TIA konsekutiva patienter	Zenicor-EKG 30 dagar 2 gånger/dag 10 sekunder	Holter-EKG 24-timmar	Antal upptäckta förmaksflimmer: Totalt: 17 Zenicor-EKG (enbart): 15 Holter-EKG (enbart): 2 Zenicor EKG och Holter-EKG: 3 (p=0,013)
Poulsen et al., 2016 [28]	Prospektiv, öppen	N=95 patienter Ålder: 78–79 år Stroke eller TIA konsekutiva patienter	Zenicor-EKG 30 dagar 2 gånger/dag + vid hjärtklappning 30 sekunder	Holter-EKG, 5 dagar	Antal paroxysmal förmaksflimmerdiagnos: Zenicor-EKG: 20 Holter-EKG i 5 dygn: 17 (p = 0,63)

4.1.1 Hendrixx et al., 2014

Metod

Hendrixx et al. [24] var en svensk, singelcenter, prospektiv, observationell tvärsnittsstudie med syfte att jämföra förmågan att upptäcka arytmier med Holter-EKG 24-timmar jämfört med Zenicor-EKG under 28 dagar hos patienter med symptom på hjärtklappning och yrsel/presynkope.

Studien inkluderade patienter som hade remitterats för hjärtklappning eller yrsel/presynkope till Holter-EKG 24-timmar vid sjukhuset i Umeå (Västerbotten, Sverige).

Uteslutningskriterier var känd arytm, baserad på tidigare sjukdomshistoria eller 12-avledning-EKG utfört vid remisstillfället; remiss för synkope, definieras som tillfällig förlust av medvetande; eller samsjuklighet med kognitiva eller andra funktionsnedsättningar som hindrar användningen av den handhållna enheten.

Alla studiedeltagare genomgick först ett Holter-EKG 24-timmar och började samma dag dessutom med registreringar av 30-sekunders Zenicor-EKG hemma. Patienterna instruerades att registrera två gånger dagligen (morgon och kväll) och vid symptom, under 28 dagar.

Det primära utfallsmåttet var signifikanta arytmier, bland annat förmaksflimmer.

Signifikanta arytmier definierades som: förmaksflimmer ≥ 30 sekunder, där förmaksflimmer definierades som oregelbunden hjärtrytm utan distinkta sinus-P-vågor; paroxysmal supraventrikulär takykardi¹ ≥ 30 sekunder, definierad som regelbunden rytm med supraventrikulära extrasystolier i serie, >120 slag/minut; atrioventrikulär block² II–III; sinusstopp³ $>2,5$ sekunder; bred komplex takykardi⁴ med en QRS-bredd på >120 ms och med en hjärtfrekvens >100 slag/minut och minst tre breda QRS-komplex efter varandra.

Resultat

108 patienter remitterades till Holter-EKG 24-timmar på grund av hjärtklappning eller yrsel/pre-synkope, företrädesvis från primärvården. 13 patienter exkluderades, åtta på grund av tidigare känd arytm och fem på grund av synkope. 95 patienter, 42 män och 53 kvinnor, med en medelålder av 54,1 år (spann: 21–79 år) slutförde registreringarna.

Totalt upptäcktes relevanta arytmier hos 3,2 procent av patienterna med Holter-EKG och hos 13,7 procent med Zenicor-EKG. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p = 0,0094$). Med Holter-EKG registrerades inga symptom under någon av de upptäckta arytmerna, för Zenicor-EKG registrerades symptom under hälften av arytmiepisoderna.

Medianantalet registreringar med Zenicor-EKG var 59 (kvartilavståndet: 48,5–65). 72 patienter registrerade minst 50 registreringar, åtta patienter mindre än 28 registreringar. Detta tolkade studieförfattarna som att produkten är lätt att använda för patienter. Alla patienter förutom en slutförde registreringen med Holter-EKG 24-timmar.

Både registreringarna av Zenicor-EKG och Holter-EKG var av bra kvalitet och de flesta var analyserbara. Endast 1,6 procent av Zenicor-EKG-registreringarna (84 av 5 229 registreringar) och 1,3 procent av Holter-EKG-registreringarna (30 av 2 280 timmar) var av icke-analyserbar kvalitet.

Med Holter-EKG 24-timmar hittades två patienter med förmaksflimmer (2,1 procent), med Zenicor-EKG hittades nio patienter (9,5 procent). De två patienterna som hittades med Holter-EKG hittades också med Zenicor-EKG. Med Zenicor-EKG hittades en förmaksflimmerpatient på dag ett och den sista förmaksflimmerpatienten hittades dag 26, 70 procent hittades inom 14 dagar. En patient fortsatte att registrera EKG efter studiens slut och där upptäcktes ett förmaksflimmer på dag 50, men detta inkluderades inte i studieresultaten.

Av totalt 61 (median) intermittenta registreringar för förmaksflimmerpatienter (medelvärde 62; SD $\pm 17,80$; intervall 48–89) var nio (median) registreringar symptomatiska (9/61 = 14,8 procent). (Medelvärde 7,33; SD $\pm 5,23$; intervall 0–16). Dessa patienter hade fyra registreringar (median) som visade förmaksflimmer, (4/61 = 6,6 procent). (Medelvärde 9,33; SD $\pm 18,34$; intervall 1–61).

Studien visade att EKG-registrering med Zenicor-EKG detekterar fler arytmier hos en patientpopulation som rapporterar symptom på hjärtklappning och yrsel/presynkope än

¹ Anfallsvis uppträdande arytm med förmaks- eller nodalt ursprung

² Block i AV-knutan som är en del av retledningssystemet

³ Paus i sinusnodens normala aktivitet

⁴ Arytm med särskilda egenskaper

Holter-EKG 24-timmar och att metoden är därmed överlägsen i användning i denna patientgrupp.

4.2 TLV:s diskussion

TLV anser att Hendriks et al. [24] är relevant, eftersom patientpopulationen stämmer överens med MTP-rådets beställning och studien genomfördes i Sverige. MTP-rådets definition av patientpopulationen: ”patienter som söker sig till vården med någon form av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmer”, skulle dock potentiellt kunna innefatta fler patienter än de med hjärtklappning och yrsel/presynkope eftersom förmaksflimmer kan ge upphov till olika former av symptom.

Studiepopulationen är dock yngre än genomsnittliga patienter med förmaksflimmer, vilket generellt hänger ihop med lägre prevalens. Då prevalens kan påverka ett tests sensitivitet [29, 30] är det viktigt att jämföra så lika populationer som möjligt. TLV:s anlitate kliniska expert [KL] har uppskattat att en rimlig prevalens i den gruppen kan vara mellan 10 och 20 procent. Därmed ligger prevalensen i studien i linje med denna uppskattning. Trots att förmaksflimmer är mer frekvent hos äldre patienter förväntas Zenicor-EKG användas på alla patienter som söker vården med någon form av symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade. Studien är därmed representativ för denna patientpopulation, men en osäkerhet genereras av att studien är relativt liten och en singelcenterstudie. Andra studier (Orrsjö et al. [26], Doliwa Sobocinski et al. [27], Poulsen et al. [28], Svennberg et al. [25]) på äldre patienter visar en principiell förmåga att använda produkten även för äldre patienter.

I Hendriks et al. [24] hittades nästan 70 procent av alla arytmier inom 14 dagar, men ett fall av förmaksflimmer upptäcktes på dag 26 av utredningen. Studiens resultat indikerar att det finns klinisk nytta att använda Zenicor-EKG i upp till fyra veckor. Detta stöds av TLV:s anlitate kliniska experter [KJ] som skulle rekommendera att använda produkten i tre till fyra veckor. Sammanfattat talar Hendriks et al. [24] för att Zenicor-EKG är bättre på att hitta förmaksflimmer hos patienter med symptom som kan misstänkas vara förmaksflimmerrelaterade än Holter-EKG 24-timmar.

Zenicor-EKG har också använts i andra studier, men de skiljer sig från MTP-rådets beställning med hänsyn till patientpopulation och/eller jämförelsealternativ. Studierna Orrsjö et al. [26], Doliwa Sobocinski et al. [27], Poulsen et al. [28], Svennberg et al. [25] som företaget har kommit in med till TLV indikerar att Zenicor-EKG hittar minst lika många förmaksflimmer som jämförelsealternativen. Hos patienter efter stroke/TIA (Orrsjö [26]) visades att Zenicor-EKG är överlägsen Holter-EKG 48-timmar. Poulsen et al. visar att Zenicor-EKG är icke-underlägsen Holter-EKG fem dygn.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att de kliniska resultaten av företagets studier kan förväntas återspegla nyttan för patienter som söker sig till vården med någon form av symptom som kan vara förmaksflimmerrelaterad av användningen av Zenicor-EKG i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar.

Huvudstudien medför dock en medelhög osäkerhet kring storleken på effektmåttet eftersom den är relativt liten och utförd på ett enskilt sjukhus. De övriga kliniska studierna är heterogena avseende patientpopulation och jämförelsealternativet som medför osäkerheter i överförbarheten.

5 Hälsoekonomi

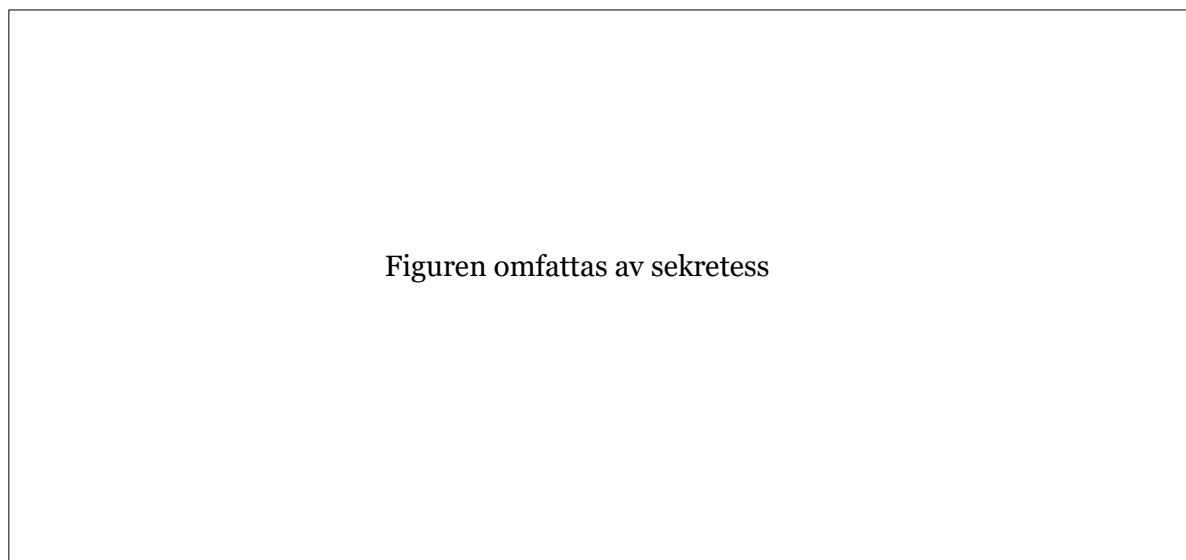
Zenikor-EKG är en handhållen EKG-apparat för egenregistrering som är tänkt att användas vid bland annat utredning av förmaksflimmer inom primärvården med tolkning av specialist på klinisk fysiologi eller inom specialiserad hjärtsjukvård. Utifrån företagets antaganden kan produkten uppnå en högre detektionsgrad av förmaksflimmer i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar som leder till en kostnadsbesparing både utifrån utredningskostnader och utifrån vård för följsjukdomar.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys. Analysen är baserad på en modell som består av ett beslutsträd och studerar skillnaderna i effekt och kostnader för användning av Zenicor-EKG i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar (figur 2). I beslutsträdets vardera arm detekteras antingen förmaksflimmer, inget förmaksflimmer alternativt en falsk avsaknad av förmaksflimmer. Diagnosen förmaksflimmer ligger sedan till grund för påbörjad behandling med orala antikoagulantia.

[-----

-----]. Tids-
horisonten sträcker sig över fem år.

Figur 2 Beslutsträdet i företagets modell



Populationen som utvärderas i grundscenariot i företagets analys är patienter med någon form av förmaksflimmerrelaterat symptom som söker sig till primärvården där utredning av förmaksflimmer med Holter-EKG 24-timmar skulle vara aktuellt. Vid upprepad utredning antas jämförelsealternativet vara ytterligare ett Holter-EKG 24-timmar och vid behov följt av ett Holter-EKG i sju dygn. Utredningar av förmaksflimmer med Zenicor-EKG sker initialt i primärvården med utlämning och hantering av produkten direkt inom primärvården, men med distanstolkning av specialist inom klinisk fysiologi eller inom specialiserad hjärtsjukvård enligt en digitalt integrerad vårdkedja. Patienter i analysen har en startålder på 76,2 år, som bygger på en studie av Friberg et al. [31].

Företagets analys antar ett svenskt samhällsperspektiv där kostnader diskonteras med tre procent.

TLV:s diskussion

Sammantaget reflekterar företagets analys MTP-rådets beställning och TLV anser att det är en rimlig representation av utrednings- och sjukdomsförlopp.

Företaget har i sin analys diskonterat kostnader med tre procent. Dock har inte effekterna diskonterats.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att både kostnader och effekter ska diskonteras med tre procent i TLV:s grundscenariot, i enlighet med TLV:s allmänna råd.

5.1 Effektmått

5.1.1 Klinisk effekt

Nedan beskrivs de kliniska effektmått som inkluderas i analysen.

Detektion av förmaksflimmer

Detektionsgraden av förmaksflimmer med Zenicor-EKG samt Holter-EKG 24-timmar baseras på en studie av Hendrikx et al. [24], se tabell 3. Företaget antar i sin analys att Zenicor-EKG detekterar 100 procent av alla förmaksflimmer vid en första utredning. För jämförelsearmen antas de patienter med ännu odetekterat förmaksflimmer (falska negativa) återkomma till vården. Av dessa utreds 50 procent med Holter 24-timmar år 2, där tio procent av kvarvarande förmaksflimmer kommer att detekteras. Resterande 50 procent utreds år 3, där tio procent av kvarvarande förmaksflimmer kommer att detekteras. De kvarvarande falska negativa från utredningsår 2 antas sedan utredas med Holter i sju dygn under år 3 och då diagnostiseras alla. De kvarvarande falska negativa från utredningsår 3 antas sedan utredas med Holter i sju dygn under år 4 och då diagnostiseras alla. Således innebär det att alla falska negativa i jämförelsearmen har fått en förmaksflimmerdiagnos vid år 4.

Tabell 3 Detektionsgrad förmaksflimmer i företagets analys

Utredningsalternativ	Detektionsgrad	Källa
Zenicor-EKG	6,6%	Hendrikx et al., 2014 [24]
Holter-EKG 24-timmar	2,1%	Hendrikx et al., 2014 [24]
Ytterligare detektion per år vid Holter-EKG 24-timmar (upprepad utredning av missade förmaksflimmer)	10%	Antagande Hindricks et al., 2021 [23]; Padfield et al., 2017 [32]
Ytterligare detektion per år vid Holter-EKG i sju dygn (upprepad utredning av missade förmaksflimmer)	100%	Antagande Hindricks et al., 2021 [23]; Padfield et al., 2017 [32]

Behandling med orala antikoagulantia

I företagets analys antas 62 procent av nydiagnostiserade förmaksflimmerpatienter behandlas med orala antikoagulantia. Av denna patientgrupp antas sedan 15 procent avsluta sin behandling inom ett år, baserat på en studie av Komen et al. [33]. Andelen patienter i analysen som drabbas av en ischemisk stroke, intrakraniella blödningar eller annan allvarlig blödning under behandling med orala antikoagulantia samt utan behandling med orala antikoagulantia framgår av tabell 4 samt tabell 5.

Tabell 4 Årlig risk för händelse vid oral antikoagulantibehandling i företagets analys

Årlig risk för händelse	Risk	Källa
Ischemisk stroke	1,5%	Friberg et al. [31], Hart et al. [34]
Annan allvarlig blödning	2,13%	Granger et al. [35]
Intrakraniella blödningar	0,33%	Granger et al. [35]

Tabell 5 Årlig risk för händelse utan oral antikoagulantbehandling i företags analys

Årlig risk för händelse	Risk	Källa
Ischemisk stroke	4,5%	Friberg et al. [31]
Annan allvarlig blödning	2,3%	Friberg et al. [31], Aronsson et al. [36]
Intrakraniella blödningar	0,6%	Friberg et al. [31]

Mortalitet

I företags analys antas 73,8 procent av strokepatienterna överleva ett år baserat på en studie av Sennfält et al. [37]. Överlevnaden för patienter med intrakraniella blödningar antas vara densamma som för ischemisk stroke utifrån jämförelse av överlevnad vid fem år baserat på samma studie av Sennfält et al. [37].

TLV:s diskussion

Utgångspunkten i företags scenario är Hendriks et al., 2014 [24] där Zenicor-EKG jämförs med jämförelsealternativet Holter-EKG 24-timmar i patientpopulationen med hjärtklappning eller presynkope (någon form av förmaksflimmersymptom), vilket stämmer överens med MTP-rådets beställning avseende både patientpopulation och jämförelsealternativ.

Jämfört med Holter-EKG 24-timmar hittas fler patienter med förmaksflimmer när Zenicor-EKG används. Även om nästan 70 procent av alla arytmier hittades inom 14 dagar med Zenicor-EKG, så hittades ett förmaksflimmer på dag 26 av utredningen (sammantaget 9,5% detektionsgrad). Att företaget i sin analys utgår från effektdata från 14 dagar (6,6 % detektionsgrad) genererar således en viss osäkerhet som riskerar att påverka slutresultatet. TLV inkluderar därför utökad detektionsgrad samt utredningskostnad i sin känslighetsanalys.

Studiepopulationen i Hendriks et al. [24] är med genomsnittsåldern 54,1 ±16,4 (21–79) lite yngre än genomsnittliga patienter med förmaksflimmer och yngre än i företags analys. Av 95 patienter hittades nio patienter med förmaksflimmer. Studien genomfördes i Sverige, men är enbart en singelcenterstudie. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten av studien är medelhög.

Företaget har i sin analys antagit att patienter kan detekteras med förmaksflimmer i upp till fyra år efter initial utredning med upprepade Holter-EKG (24-timmar och i sju dygn). Företaget baserar sina antaganden på riktlinjer samt sjukdomens progression. Utifrån TLV:s anlitate svenska expert [KL] bedöms dessa antaganden medföra viss osäkerhet då det finns stora lokala variationer samt att det saknas dataunderlag. I en svårbedömd fråga anser TLV att det är rimligt att i sitt grundscenario anta att enbart ett Holter-EKG i sju dygn används vid upprepad utredning med en 100 procentig detektionsgrad efter två år, i enlighet med företags känslighetsanalys.

När det gäller läkemedelsbehandling med orala antikoagulantia antar företaget att 30 procent inte får någon behandling. Samtliga patienter som får behandling antas i sin tur få NOAK. Baserat på utlåtande från svenska kliniska experter [KL, ML] samt tabell 1 (Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister) bedömer TLV att 85 procent får någon form av oral antikoagulantia med en fördelning på 96,5 procent NOAK och 3,5 procent warfarin inom denna grupp.

Som grund för riskantaganden har företaget använt data från Friberg et al. [31], Granger et al. [35] samt Hart et al. [34]. Friberg et al. [31] utgick från en svensk kohortstudie som inkluderade alla patienter som fått diagnosen förmaksflimmer på sjukhus mellan 2005 och 2008 (n=182 678). Man identifierade alla patienter som använde en oral antikoagulantia när som helst under uppföljningen. De flesta analyserna gjordes på en delmängd av 90 490 patienter som aldrig använde oral antikoagulantia. Årlig risk för

händelse utan oral antikoagulantibehandling i företagens analys för ischemisk stroke, annan allvarlig blödning samt intrakraniella blödningar kommer från Friberg et al. [31]. TLV och TLV:s anlitade klinisk expert [KL] anser att Friberg et al. [31] är överförbar och relevant därför att det rör sig om en stor, svensk studie.

Granger et al. är en randomiserad, dubbelblindad studie från USA där apixaban jämfördes med warfarin hos 18 201 patienter med förmaksflimmer och minst en ytterligare riskfaktor för stroke. Genomsnittsåldern var 70 år (63–76) i båda grupperna. I företagens analys ingår andel annan allvarlig blödning och intrakraniella blödningar i patienter som fick apixaban med hänsyn till årlig risk för händelse vid oral antikoagulantibehandling. TLV bedömer att patientpopulationen som ingår i studien är relevant för företagens grundscenario då medelåldern stämmer överens med företagens antaganden i analysen, därmed är studien relevant och användbar.

Utifrån ovan beskrivna studier bedömer TLV att företagens antaganden leder till viss osäkerhet genom att inkludera flera studieunderlag (risk för ischemisk stroke, NOAK). TLV antar därför risk för ischemisk stroke utifrån Granger et al. [35] i enlighet med övriga risk för händelse med orala antikoagulantia. Med anledning av att TLV har inkluderat användning av warfarin i sitt grundscenario har läkemedelsspecifika risker inkluderats från Granger et al. [35].

För patienter utan orala antikoagulantia har företaget antagit risk för ischemisk stroke utifrån patienter som använder aspirin. TLV bedömer att detta leder till en viss osäkerhet och har i stället antagit risk för ischemisk stroke utifrån patienter utan aspirin.

Företaget antar i sin analys en högre risk för annan allvarlig blödning samt intrakraniell blödning för patienter utan oral antikoagulantia än för patienter med oral antikoagulantia. Företagens förklaring är att patienter med ökad blödningsbenägenhet inte erbjuds oral antikoagulantia i samma utsträckning som patienter som inte är blödningsbenägna. Den obehandlade grupp som är relevant att titta på i analysen är dock de som har ett oupptäckt förmaksflimmer och som skulle få behandling om förmaksflimret var känt, det vill säga samma population som de patienter där man redan upptäckt förmaksflimmer och satt in behandling. Inom denna population kommer blödningsrisken öka när man sätter in oral antikoagulantia, och inte minska såsom antas i företagens analys. Företagens antagande leder därför till en överskattning av kostnadseffektiviteten för Zenicor-EKG, eftersom blödningsrisken i analysen sjunker efter insättning av oral antikoagulantia. Osäkerheten får dock ingen större påverkan på analysens slutresultat.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att antaganden om jämförelsealternativets detektionsgrad i upp till fyra år riskerar att överskatta analysens resultat. TLV antar därför i sitt grundscenario att Holter-EKG i sju dygn används vid upprepad utredning med en 100-procentig detektionsgrad.

Läkemedelsanvändningen bedömer TLV bättre representerar svensk kontext via antagandet att 85 procent får någon form av oral antikoagulantia med en fördelning på 96,5 procent NOAK och 3,5 procent warfarin inom denna grupp.

TLV bedömer att företagens antaganden utifrån flera studieunderlag leder till viss osäkerhet. TLV antar därför risk för ischemisk stroke utifrån Granger et al. [35], inkluderar även läkemedelsspecifik risk utifrån warfarin samt antar risk för ischemisk stroke (ingen OAK) utifrån en patientpopulation som inte har tagit aspirin.

5.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som tillämpas vid olika händelser i analysen framgår av Tabell 6.

Tabell 6 Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska analys

Händelse	Tillämpningslängd i analysen	Livskvalitetsvikt	Källa
Svensk genomsnittlig förmaxflimmerspopulation (70–79 år)	Obegränsad	0,794	Burström et al. [38], Aronsson et al. [36]
Ischemisk stroke	Årligt livskvalitetsavdrag	-0,15	Lee et al. [39]
Hemorragisk stroke	Årligt livskvalitetsavdrag	-0,30	Aronsson et al. [36]

TLV:s diskussion

Livskvalitetsvikterna som är hämtade från Burström et al. [38] utgår från ett svenskt studieunderlag baserat på 2 549 personer med en medelålder på 76,2 år. Studien publicerades 2006 och baserades på EQ-5D samt använde sig av värdesetet UK EQ-5D index tariff.

Livskvalitetsviktsavdrag som är hämtade från Lee et al. [39] utgår från ett taiwanesiskt studieunderlag baserat på 13 194 strokepatienter med en medelålder på 64,8 år. Studien publicerades 2010.

Då företaget i sin analys antar en högre snittålder än effektstudiens snittålder (Hendriks et al. [24]) samt även snittåldern för studieunderlaget livskvalitetsavdrag för stroke (Lee et al. [39]) riskeras resultaten att överskattas. Livskvalitetsvikterna har dock ingen större påverkan på analysens slutresultat.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets antagna livskvalitetsvikter är rimliga utifrån svenska förhållanden.

5.2 Kostnader och resursutnyttjande

5.2.1 Kostnader för den medicintekniska produkten

Företaget uppger en kostnad om [---] kronor exklusive moms per patientutredning med Zenicor-EKG. I kostnaden ingår Zenicor-EKG Backend-systemet.

5.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget baserar vårdkostnader och resursutnyttjande utifrån en digitalt integrerad vårdkedja, en vårdkedja som kombinerar ett fysiskt möte i primärvården med ett digitalt stöd av EKG-tolkning i specialiserad vård. Samtliga kostnader har räknats upp med konsumentprisindex till 2021 års prisnivå.

I företagets analys antas total tidsåtgång för en utredning med Zenicor-EKG vara 40 minuter per patient som baseras på en studie av Engdahl et al. [40]. Med Zenicor-EKG tolkningsstöd antas sedan tolkningstiden reduceras med 85 procent, baserat på Svennberg et al. [41]. I syfte att inkludera tidsåtgången för andra arytmier görs ett tillägg om 40 procent, vilket resulterar i total tolkningstid på 5,3 minuter per utredning.

Genomsnittstid för en läkare att tolka EKG i syfte att ställa en diagnos baseras på samma studier och resonemang gällande Zenicor-EKG tolkningsstöd och tolkning av andra arytmier, vilket leder till ett antagande om två minuter per utredning. Detta antagande utgår från en utredning om 28 registreringar (två registreringar per dag).

Kostnaderna för de olika yrkeskategorierna har antagits från genomsnittskostnad mellan Region Östergötland och Södra sjukvårdsregionen. Den totala utredningskostnaden för Zenicor-EKG är 3 756 kronor per patient enligt beräkningar i tabell 7. Den totala utredningskostnaden för ett Holter-EKG 24-timmar baseras på tidsåtgång antagen utifrån företagets kliniska expert samt kostnader per yrkeskategori i enlighet med antagandet för

Zenikor-EKG. Den totala utredningskostnaden för ett Holter-EKG 24-timmar är 5 058 kronor per patient och presenteras i tabell 8.

Tabell 7 Totalkostnader per utredning och patient för Zenicor-EKG, enligt digitalt integrerad vårdkedja

Aktivitet	Yrkeskategori	Tid (min)	Kostnad (sek)	Källa
Läkarbesök, utställning av remiss	Läkare	30	[----]	Tidsåtgång: Snittid för läkarbesök i primärvården (PM 2017:5).
Förberedelse av apparat, utbildning patient	Usk	15	[----]	Tidsåtgång: Engdahl et al., 2013 [40]
Återlämning, bortkoppling av EKG-apparat	Usk	5	[----]	Tidsåtgång: Engdahl et al., 2013 [40]
EKG-tolkning	BMA	5,3	[----]	Tidsåtgång: Engdahl et al., 2013 [40] Svennberg et al., 2016
EKG-tolkning, diagnos	Läkare	2,0	[----]	Tidsåtgång: Engdahl et al., 2013 [40] Svennberg et al., 2016
Journalhantering och dokumentation	Läkare	7,5	[----]	Tidsåtgång: Antagande
Zenicor, avgift per utredd patient			[----]	Zenicor Medical Systems AB
Förbrukningsmaterial			[----]	Antagande
Total arbetstid		64		
Total utredningskostnad			3 756 kr	

Tabell 8 Totalkostnader per utredning och patient för Holter-EKG 24-timmar

Aktivitet	Yrkeskategori	Tid (min)	Kostnad (sek)	Källa
Läkarbesök, utställning av remiss	Läkare	30	2 006 kr	Tidsåtgång: Snittid för läkarbesök i primärvården (PM 2017:5)
Remisshantering, schemaläggning, kallelse	Usk	15	366 kr	Tidsåtgång antagen utifrån företagets kliniska expert
Uppkoppling och avkoppling av EKG till patient	Usk	30	732 kr	Tidsåtgång antagen utifrån företagets kliniska expert
EKG-tolkning	BMA	40	976 kr	Tidsåtgång antagen utifrån företagets kliniska expert
EKG-tolkning, diagnos	Läkare	5,5	393 kr	Tidsåtgång antagen utifrån företagets kliniska expert
Journalhantering och dokumentation	Läkare	7,5	502 kr	Tidsåtgång: antagande
Materialkostnad (Holter-utrustning, förbrukningsmaterial, service)			84 kr	
Total arbetstid		128		
Total utredningskostnad			5 058 kr	

Utredningskostnaden för ett Holter-EKG i sju dygn har antagits utifrån ersättningskostnad från Region Stockholm [42], och uppgår till 3 590 kronor för en utredning. I Region Stockholm inkluderar ersättningskostnaden kostnader för: utrustningen, tolkning av insamlat material, information till patienten om metoden, koppling av utrustning, stöd till patienten under utredningens gång, bortkoppling av utrustning samt dokumentation. Utöver ersättningskostnaden antar företaget även ett ytterligare läkarbesök till en kostnad av 2 006 kronor, vilket leder till en total utredningskostnad för ett Holter-EKG i sju dygn om 5 596 kronor per patient.

I företagets analys inkluderas totalkostnader per hälsostadie/händelse utifrån resursutnyttjande, vilka presenteras i tabell 9. Kostnader för hemorragisk stroke har antagits vara samma som för ischemisk stroke. För individer med nyupptäckt förmaksflimmer antas 62 procent påbörja behandling med orala antikoagulantia, vissa individer kommer välja att avstå och vissa har kontraindikationer för behandling, antagandet baseras på Hendriks et al. [24].

Tabell 9 Totalkostnader per hälsostadie i företagets analys

Hälsostadie/händelse	Kostnad år 1 (sek)	Kostnad per år, år 2–5 (sek)	Källa
Ischemisk stroke, inläggningsskostnader	101 703 kr		Ghatnekar et al. [43], Davidson et al. [44], Aronsson et al. [36]
Ischemisk stroke, öppenvård	44 598 kr	26 795 kr	
Ischemisk stroke, sociala insatser	60 711 kr	48 884 kr	
Oral antikoagulantia behandling (Apixaban)	7 595 kr	7 595 kr	FASS (27 maj 2021)
Läkemedelskontroll (årlig)	2 275 kr	2 275 kr	Sydöstra sjukvårdsregionen 2021
Allvarlig blödning	31 444 kr		Davidson et al. [44], engångskostnad

TLV:s diskussion

I företagets omräkning till svenska kronor har man utgått från morningstar.se. I enlighet med TLV:s allmänna råd om valutakursberäkningar antar i stället TLV en växelkurs utifrån Riksbankens månadssnitt de senaste 12 månaderna.

Företaget har antagit utredningskostnader utifrån resursåtgång som baseras på en av företagets anlidade kliniska experter. TLV bedömer utifrån uppgifter från TLV:s kliniska expert [KJ] att resursåtgången för Holter-EKG 24-timmar är hög syftandes på att:

- ingen personalresurs krävs vid återlämning av Holter (justeras till 20 minuter i stället för 30 minuter),
- tolkning av enbart förmaksflimmer för BMA (justeras till 10 minuter i stället för 40 minuter),
- EKG-tolkning och diagnos av läkare (antas till fem minuter för både Zenicor och Holter).

I Zenicors EKG-tolkning och diagnos av läkare antas Zenicor-EKG tolkningsstöd inte användas samt att det inte antas någon extra tid för tolkning av andra arytmier. Antagandet kring att inte inkludera tolkningsstödet baseras på att vårdpersonal måste godkänna alla registreringar under dagens kliniska praxis.

Då TLV inkluderar läkemedelsanvändning av warfarin i sitt grundscenario hämtas prisuppgifter från tlv.se (2021-10-13).

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att växelkurs utifrån Riksbankens månadssnitt de senaste 12 månaderna är i enlighet med TLV:s allmänna råd om valutakursberäkningar.

Företagets antaganden kring resursförbrukning vid tolkningsutredning bedömer TLV överskattar företagets resultat. TLV antar i stället resursförbrukning utifrån TLV:s anlidade kliniska expert.

TLV antar prisuppgifter för warfarin utifrån tlv.se (2021-10-13).

5.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar indirekta kostnader i sitt grundscenario. Där antas patientens kostnader minska vid en introduktion av en digitalt integrerad vårdkedja med Zenicor-EKG i jämförelse med dagens utredning med Holter-EKG 24-timmar. Inkluderat i dessa indirekta kostnader är kostnaden för patientens fritid utifrån utredningens tidsåtgång (restider samt vårdbesökstid) samt kostnader associerade med resor i kollektivtrafiken.

Företagets antaganden gällande tidsåtgång och kostnader för fritid och resor presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Tidsåtgång och kostnader för fritid och resor per patient

Variabel	Tid (min)	Kostnad (sek)	Källa
Enkelbiljett kollektivtrafik		27,18 kr	Trafikanalys 2014, justerat till 2021 års priser
Fritid 65-åriga individer (per timme)		66,59 kr	Trafikverket 2020, justerat till 2021 års priser
Tidsåtgång restid primärvårdsbesök (ToR)	35 min		Myndigheten för vård- och omsorgsanalys, 2017
Medelkostnad resa i kollektivtrafik till primärvård (ToR)		59,35 kr	Myndigheten för vård- och omsorgsanalys, 2017
Tidsåtgång restid specialiserad vårdbesök (ToR)	97 min		If Skadeförsäkring, 2017
Medelkostnad resa i kollektivtrafik till specialiserad vård (ToR)		121,20 kr	If Skadeförsäkring, 2017

Den totala kostnaden för fritid och resor enligt en digitalt integrerad vårdkedja med Zenicor-EKG respektive Holter-EKG 24-timmar beräknas till 293 kronor samt 723 kronor per patient, enligt tabell 11 och 12.

En digitalt integrerad vårdkedja med Zenicor genererar enligt företagets beräkningar en kostnadsminskning med 430 kronor per patient.

Tabell 11: Totalkostnad fritid och resekostnader för digitalt integrerad vårdkedja med Zenicor-EKG per patient

Variabel	Tid (min)	Kostnad (sek)
Tidsåtgång primärvårdsbesök (besök 1), inklusive utlämning av Zenicor, väntetider och ToR busshållplats	75 min	83,24 kr
Restid primärvårdsbesök (besök 1)	35 min	39,22 kr
Reskostnad primärvård (besök 1)		59,35 kr
Tidsåtgång primärvårdsbesök (besök 2), tillbakalämning av Zenicor och ToR busshållplats	11 min	12,21 kr
Restid primärvårdsbesök (besök 2)	35 min	39,22 kr
Reskostnad primärvård (besök 2)		59,35 kr
Totalkostnad (primärvårdsbesök)		293 kr

Tabell 12: Totalkostnad fritid och resekostnader för Holter-EKG 24-timmar per patient

Variabel	Tid (min)	Kostnad (sek)
Tidsåtgång primärvårdsbesök	50 min	27,18 kr
Restid primärvårdsbesök	35 min	66,59 kr
Reskostnad primärvård		122 kr
Tidsåtgång specialiserad vård (besök 1), EKG-påkoppling, väntetid och ToR busshållplats	60 min	66,59 kr
Restid specialiserad vård (besök 1)	97 min	107,88 kr
Reskostnad specialiserad vård (besök 1)		121,20 kr
Tidsåtgång specialiserad vård (besök 2), EKG-bortkoppling, väntetid och ToR busshållplats	40 min	44,39 kr
Restid specialiserad vård (besök 2)	97 min	107,88 kr
Reskostnad specialiserad vård (besök 2)		121,20 kr
Totalkostnad (primärvårds- och specialiserad vårdbesök)		723 kr

TLV:s diskussion

Företaget har i sitt antagande för indirekta kostnader värderat 65-åriga individers fritid utifrån Trafikverkets rapport 2020, där värdet motsvarar bussresor i samband med arbete. TLV bedömer att detta är en osäker värdering av fritid och TLV inkluderar därför inte denna kostnad i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets värdering av fritid är osäker och TLV inkluderar därför inte denna kostnad i sitt grundscenario.

6 Resultat

I företagets analyser utvärderas Zenicor-EKG jämfört med Holter-EKG 24-timmar. Populationen som utvärderas är patienter med någon form av symptom som söker sig till primärvården där utredning av förmaksflimmer är aktuellt. Företagets grundscenarion redovisas i avsnitt 6.1 och företagets känslighetsanalyser finns i avsnitt 6.1.3. I företagets grundscenarion pekar resultaten på att Zenicor sammantaget ger större nytta till en lägre kostnad.

TLV:s grundscenarion redovisas i avsnitt 6.2 och känslighetsanalyserna redovisas i avsnitt 6.2.3. TLV uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,0037 samt en kostnadsbesparing på cirka 384 kronor. Resultatet i TLV:s grundscenarion pekar på att Zenicor ger större nytta till en lägre kostnad.

6.1 Företagets grundscenarion

6.1.1 Antaganden i företagets grundscenarion

Nedan presenteras de viktigaste antagandena i företagets grundscenarion. Resterande antaganden presenteras i kapitel 5 (hälsoekonomi).

- Kostnader har diskonterats med tre procent.
- Detektion av förmaksflimmer kan för jämförelsealternativet ske upp till fyra år efter initial utredning med ytterligare ett Holter-EKG 24-timmar och ett Holter-EKG i sju dygn.
- Läkemedelsanvändning antas till 62 procent, där alla får NOAK.
- Risk för ischemisk stroke med oral antikoagulantia antas utifrån en beräkning av Friberg et al. [31] samt Hart et al. [34]
- Risk för ischemisk stroke utan oral antikoagulantia antas utifrån en patientpopulation som tagit aspirin.
- Växelkurs utgår från morningsstar.se
- Resursåtgång för Holter-EKG 24-timmar inkluderar tid för bortkoppling/återlämning av utrustning. Tolkning av förmaksflimmer inkluderar även andra arytmier samt inkluderar Zenicor-EKG tolkningsstöd.
- Indirekta kostnader inkluderas i företagets grundscenarion.

6.1.2 Resultatet i företagets grundscenarion

Företaget uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,0041 samt en kostnadsbesparing på cirka 2 385 kronor vid användning av Zenicor-EKG i jämförelse mot Holter-EKG 24-timmar, se tabell 13. Sammantaget pekar grundscenariot på att Zenicor-EKG ger större nytta till en lägre kostnad. Resultaten drivs i hög grad av produktens förmåga att uppnå en högre detektionsgrad av förmaksflimmer i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar som leder till en kostnadsbesparing både utifrån utredningskostnader och utifrån vård för följsjukdomar.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario

	Zenikor-EKG	Holter-EKG 24-timmar	Skillnad (ökning/minskning)
Utredningskostnad	3 756 kr	5 058 kr	-1 302 kr
Övriga sjukvårdskostnader	5 320 kr	6 027 kr	-707 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	293 kr	723 kr	-430 kr
Kostnader, totalt	9 369 kr	11 808 kr	- 2 439 kr
Kostnader, totalt (diskonterat)			- 2 385 kr
Levnadsår (LY)	4,992	4,989	0,0022
QALYs	3,955	3,951	0,0041
Kostnad per vunnet levnadsår för Zenicor-EKG			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Zenicor-EKG			Dominant

6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser vilka redovisas i tabell 14. Företaget uppskattar i känslighetsanalyserna att antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår varierar från 0,0002 till 0,0095 och kostnaderna varierar från en besparing på 1 028 kronor till 2 906 kronor i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar. Sammantaget pekar känslighetsanalyserna på att Zenicor-EKG ger större nytta till en lägre kostnad.

Tabell 14: Företagets känslighetsanalyser för grundscenario

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario (ICER)		-2 385	0,0041	Dominant
Behandlingsgrad OAK	42%	-2 329	0,0028	Dominant
	82%	-2 441	0,0055	Dominant
Detektionsgrad Zenikor-EKG	4,2%	-2 032	0,0019	Dominant
	9,0%	-2 738	0,0064	Dominant
Detektionsgrad Holter-EKG 24-timmar	1%	-2 545	0,0052	Dominant
	5%	-1 963	0,0015	Dominant
Utredningskostnaden Zenikor-EKG	Minskar 500 kr	-2 885	0,0041	Dominant
	Ökar 500 kr	-1 885	0,0041	Dominant
Utredningskostnaden Holter-EKG 24-timmar	Minskar 500 kr	-1 343	0,0041	Dominant
	Ökar 500 kr	-2 906	0,0041	Dominant
	Samma som Zenicor (exkl. patientkostnad)	-1 028	0,0041	Dominant
Patientkostnader	Ej inkluderade	-1 897	0,0041	Dominant
Tidshorisont	1 år	-1 656	0,0002	Dominant
	10 år	-2 836	0,0095	Dominant
Kostnad intrakraniell blödning (samt stroke)	Ökar 30%	-2 403	0,0041	Dominant
Risk för blödning hos odetekterade	ICH 0,17 Allvarlig blödning 1,07	-2 253	0,0034	Dominant
Upprepad utredning	Samtliga får Holter i sju dygnår 2, 100% diagnosti- seras	-1 396	0,0025	Dominant

6.2 TLV:s grundscenario

I huvudsak delar TLV företagets bedömning kring vilka antaganden som bör göras i grundscenarioet.

6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets:

- Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.
- Holter-EKG i sju dygn används vid upprepad utredning med en 100-procentig detektionsgrad.
- Detektion av förmaksflimmer kan för jämförelsealternativet ske upp till två år efter initial utredning med ytterligare ett Holter-EKG i sju dygn.
- Läkemedelsanvändning antas till 85 procent med någon form av oral antikoagulantia, med en fördelning på 96,5 procent NOAK och 3,5 procent warfarin.
- Risk för ischemisk stroke med oral antikoagulantia antas utifrån Granger et al. [35], vidare inkluderas även läkemedelsspecifik risk utifrån warfarin samt antas risk för ischemisk stroke utan oral antikoagulantia utifrån en patientpopulation som inte tagit aspirin.
- Växelkurs utgår från Riksbankens månadssnitt de senaste 12 månaderna.
- Resursåtgång för Holter-EKG 24-timmar inkluderar inte tid för bortkoppling/återlämning av utrustning. Tolkning av förmaksflimmer inkluderar inte andra arytmier samt Zenicor-EKG tolkningsstöd.
- Indirekta kostnader inkluderar inte i TLV:s grundscenario.

6.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,0037 samt en kostnadsbesparing på cirka 384 kronor vid användning av Zenicor-EKG i jämförelse mot Holter-EKG 24-timmar (tabell 15). Sammantaget pekar grundscenariot på att Zenicor-EKG ger större nytta till en lägre kostnad.

Tabell 15: Resultat i TLV:s grundscenario

	Zenicor-EKG	Holter-EKG 24 timmar	Skillnad (ökning/minskning)
Utredningskostnad	3 959 kr	4 024 kr	-65 kr
Övriga sjukvårdskostnader	4 477 kr	4 806 kr	-329 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	8 436 kr	8 830 kr	- 394 kr
Kostnader, totalt (diskonterat)			- 384 kr
Levnadsår (LY)	4,712	4,710	0,0020
QALYs	3,736	3,733	0,0037
Kostnad per vunnet levnadsår för Zenicor-EKG			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Zenicor-EKG			Dominant

6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har varierat enskilda parametrar i ett flertal känslighetsanalyser vilka redovisas i tabell 16. I känslighetsanalyserna uppskattas vunna kvalitetsjusterade levnadsår variera från 0,0014 till 0,0067 och kostnaderna från 116 kronor till en besparing på 884 kronor i jämförelse med Holter-EKG 24-timmar. Kostnaden per vunnet QALY varierar från 31 351 kronor till att ge större nytta till en lägre kostnad.

Tabell 16: TLV:s känslighetsanalyser för grundscenario

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario (ICER)		-384	0,0037	Dominant
Behandlingsgrad OAK	80%	-379	0,0035	Dominant
	90%	-388	0,0040	Dominant
Detektionsgrad Zenitor-EKG	4,2%	-215	0,0018	Dominant
	9,0%	-557	0,0058	Dominant
Detektionsgrad Holter-EKG 24-timmar	1%	-462	0,0046	Dominant
	5%	-177	0,0014	Dominant
Utredningskostnaden Zenitor-EKG	Minskar 500 kr	-884	0,0037	Dominant
	Ökar 500 kr	116	0,0037	31 351
Utredningskostnaden Holter-EKG 24-timmar	Minskar 500 kr	116	0,0037	31 351
	Ökar 500 kr	-884	0,0037	Dominant
	Samma som Zenitor	-319	0,0037	Dominant
Patientkostnader	Inkluderade	-846	0,0037	Dominant
Kostnad intrakraniell blödning (samt stroke)	Minskar 30%	-281	0,0037	Dominant
	Ökar 30%	-487	0,0037	Dominant
Risk för blödning hos odetekterade	ICH 0,17 Allvarlig blödning 1,07	-325	0,0034	Dominant
Upprepad utredning	50% utreds år 2 med Holter 24 h, 50% år 3. År 3 utreds 50% med 7- dygns Holter, år 4 ytterligare 50% med 7 dygns Holter. År 4 erhåller samtliga diagnos.	-609	0,0067	Dominant

6.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att de största osäkerheterna i företagets antaganden dels rör resursförbrukning vid utredning av förmaksflimmer, dels detektionsförmåga för Zenitor-EKG i jämförelse med Holter-EKG vid upprepade utredning. Med anledning av att resursförbrukningen baseras på kliniska experter gör TLV bedömningen att det medför en hög osäkerhet. På samma sätt bedöms antaganden kring resursförbrukning och detektionsgrad vid upprepade utredning medföra en hög osäkerhet då dessa inte baseras på tillförlitliga datakällor utan i stället är antaganden utifrån riktlinjer och sjukdomsprogression. Dessa osäkerheter får en viss påverkan på analysens slutresultat, dock inte i tillräcklig utsträckning för att förändra en samlad bedömning. Osäkerheterna bör alltså kunna accepteras.

6.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att patientpopulationen i Sverige som skulle vara aktuell för Zenitor-EKG i primärvården är från [-----] till [-----] patienter per år, med ett genomsnitt på [-----] patienter per år. Tabell 17 redovisar företagets estimerade försäljningsprognos, vilken år fem uppgår till en kostnad på cirka [-----] kronor utifrån ett pris på [----] kronor per utredning (exklusive moms).

Tabell 17: Företagets 5-åriga försäljningsprognos

År	1	2	3	4	5
Population	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Antal Zenitor-utredningar per år	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Andel Zenitor-utredningar utifrån population	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

TLV:s bedömning:

Med anledning av att patientpopulationen utgörs av en bred definition - *patienter med någon form av symptom som söker sig till primärvården* - är patientpopulationens storlek svårbedömd. TLV har därför inte kunnat uppskatta patientpopulationens storlek och kan därmed inte heller bedöma företagets uppskattning.

Zenicor-EKG bedöms ta marknadsandelar från Holter-EKG.

6.4 Samlad bedömning av resultaten

Den samlade bedömningen av resultaten utgår från produktens förmåga att detektera förmaksflimmer som tolkas av specialister inom specialiserad vård vid användning i 14 dagar. Patientpopulationen består av patienter med någon form av symptom som söker sig till primärvården där utredning av förmaksflimmer med Holter-EKG 24-timmar är aktuellt.

TLV presenterar ett resultat där användning av Zenicor-EKG i jämförelse mot Holter-EKG 24-timmar i ett grundscenario totalt ger 0,0037 vunna kvalitetsjusterade levnadsår samt en kostnadsbesparing på cirka 384 kronor. Grundscenariot i den hälsoekonomiska utvärderingen pekar således på att användningen av Zenicor-EKG ger större nytta till en lägre kostnad.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är medelhög, vilket får en viss påverkan på analysens slutresultat. Dessa osäkerheter är dock inte så stora att de påverkar slutsatsen kring produktens kostnadseffektivitet.

7 Uppföljning

TLV bedömer att det ur ett hälsoekonomiskt perspektiv vore värdefullt att följa upp framtida användning av handhållna EKG-apparater i svensk sjukvård. Det finns flera osäkerheter i analysen och att det därför är viktigt med uppföljning för att se utfallet i verkligheten. Det kan exempelvis vara relevant att följa upp antal patienter som undersöks, hur länge och på vilken indikation man använder produkterna, hos hur många patienter som förmaksflimmer upptäcks och för hur många man går vidare med ytterligare utredningar (såsom Holter-EKG) efter det att de genomgått en utredning med handhållet EKG liksom budgetpåverkan.

8 Referenser

- [1] Janusinfo, "Fler produkter för förmaksflimmer utvärderas," 2021. Available: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavmedicinteknik/nyheter/nyheter/flerprodukterforformaksflimmerutvarderas.5.7691abb41789bdaf061a1f43.html>
- [2] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård," 2018. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/hjartsjukvard/>
- [3] Nationellt kliniskt kunskapsstöd, "Förmaksflimmer," 2020. Available: <https://nationelltkliniskt-kunskapsstod.se/dokument/014cofa7-32bb-49e9-a581-7259529fod83>
- [4] Praktisk Medicin, "Yrsel – Yrsel med svimningskänsla. Presynkope.," 2020. Available: <https://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/yrsel-yrsel-med-svimningskansla-presynkope/>
- [5] Socialstyrelsen, "Screening för förmaksflimmer i syfte att förebygga stroke- Rekommendation och bedömningsunderlag," 2017. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/sok/?q=screening+f%C3%B6rmaksflimmer>
- [6] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), "Förmaksflimmer Förekomst och risk för stroke " 2013. Available: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/formaksflimmer---forekomst-och-risk-for-stroke/>
- [7] Sveriges regioner och kommuner, "Vårdhandboken-EKG," 2021. Available: <https://www.varldhandboken.se/undersokning-och-provtagning/ekg/>
- [8] Internetmedicin, "Holter-EKG, tolkning," 2020. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kardiologi/holter-ekg-tolkning/>
- [9] Danderyds Sjukhus, "TUM EKG." Available: <https://www.ds.se/patient-och-narstaende/mottagningar-och-avdelningar/fysiologkliniken/tum-ekg/>
- [10] Danderyds Sjukhus, "Event recorder (1-2 veckor)." Available: <https://www.ds.se/patient-och-narstaende/mottagningar-och-avdelningar/fysiologkliniken/event-recorder-1-2-veckor>
- [11] Region Halland, "Sjuksköterskor utför implantation av hjärtmonitorer," 2019. Available: <https://www.regionhalland.se/nyheter/sjukskoterskor-utfor-implantation-av-hjartmonitorer/>
- [12] T. Hendriks, M. Rosenqvist, H. Sandström, M. Persson, and R. Hörnsten, "Intermittent registrering mer effektiv än 24-timmars Holter-EKG," *Lakartidningen.se* Jan 7 2015.
- [13] HjärtRytmGruppen, "Läkemedel som lindrar symtom och förebygger förmaksflimmer." Available: <https://www.sls.se/globalassets/svkf/hjartrytmgruppen/hrg-patientinformation-lakemedelsbehandling-vid-formaksflimmer.pdf>
- [14] Läkemedelsverket, "Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer - behandlingsrekommendation," 2019. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/antikoagulantibehandling-vid-formaksflimmer>
- [15] Janusinfo, "Jämförande värdering av NOAK vid förmaksflimmer," 2021. Available: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/jamforandevarderingavnoakvidformaksflimmer.5.78ae827d1605526e94b8e791.html>
- [16] Vårdguiden, "Elkonvertering," 2021. Available: <https://www.1177.se/Stockholm/behandling--hjalpmedel/fler-behandlingar/elkonvertering/>
- [17] A. Lundberg, G. Mattsson, and P. Magnusson, "Elkonvertering och defibrillering," *Lakartidningen.se* Oct 30 2018.

- [18] S. Sjalander, P. J. Svensson, and L. Friberg, "Atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc >1 benefit from oral anticoagulation prior to cardioversion," *Int J Cardiol*, vol. 215, pp. 360-3, Jul 15 2016.
- [19] Holmqvist, "Årsrapporten 2020 (Nationellt kvalitetsregister för kateterablation)," 2021. Available: <https://www.ucr.uu.se/kateterablation/>
- [20] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), "Mazeoperation vid förmaksflimmer," 2002. Available: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/mazeoperation-vid-formaksflimmer/>
- [21] Västra Götalandsregionen, "Elkonvertering- elektiv på Hjärtmottagningen " 2021. Available: https://alfresco-offentlig.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/13929/Elkonvertering,%20elektiv%20op%C3%A5%20Hj%C3%A4rtmottagningen.pdf?a=false&g_uest=true
- [22] Regional medicinsk programgrupp hjärtsjukvård och specialistsjukvård, "Ablationsbehandling, Förmaksflimmer, Sydöstra sjukvårdsregionen." Available: <https://plus.rjl.se/infopage.jsf?nodeId=39946&childId=18640#uppfoljning>
- [23] G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, *et al.*, "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC," *Eur Heart J*, vol. 42, pp. 373-498, Feb 1 2021.
- [24] T. Hendrikx, M. Rosenqvist, P. Wester, H. Sandstrom, and R. Hornsten, "Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias," *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 14, p. 41, Apr 1 2014.
- [25] E. Svennberg, J. Engdahl, F. Al-Khalili, L. Friberg, V. Frykman, and M. Rosenqvist, "Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study," *Circulation*, vol. 131, pp. 2176-84, Jun 23 2015.
- [26] G. Orrsjö, B. Cederin, E. Bertholds, S. Nasic, and L. Welin, "Screening of Paroxysmal Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: 48-Hour Holter Monitoring versus Prolonged Intermittent ECG Recording," 2014.
- [27] P. Doliwa Sobocinski, E. Anggardh Rooth, V. Frykman Kull, M. von Arbin, H. Wallen, and M. Rosenqvist, "Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke," *Europace*, vol. 14, pp. 1112-6, Aug 2012.
- [28] M. B. Poulsen, Z. Binici, H. Dominguez, A. M. Soja, C. Kruuse, A. H. Hornnes, *et al.*, "Performance of short ECG recordings twice daily to detect paroxysmal atrial fibrillation in stroke and transient ischemic attack patients," *Int J Stroke*, vol. 12, pp. 192-196, Feb 2017.
- [29] M. M. Leeflang, A. W. Rutjes, J. B. Reitsma, L. Hooft, and P. M. Bossuyt, "Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence," *CMAJ*, vol. 185, pp. E537-44, Aug 6 2013.
- [30] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), "SBU:s metodbok," 2020. Available: <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/?pub=48286#48331>
- [31] L. Friberg, M. Rosenqvist, and G. Y. Lip, "Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study," *Eur Heart J*, vol. 33, pp. 1500-10, Jun 2012.
- [32] G. J. Padfield, C. Steinberg, J. Swampillai, H. Qian, S. J. Connolly, P. Dorian, *et al.*, "Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 14, pp. 801-807, Jun 2017.
- [33] J. J. Komen, E. R. Heerdink, O. H. Klungel, A. K. Mantel-Teeuwisse, T. Forslund, B. Wettermark, *et al.*, "Long-term persistence and adherence with non-vitamin K

- oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and their associations with stroke risk," *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, vol. 7, pp. f72-f80, Apr 9 2021.
- [34] R. G. Hart, L. A. Pearce, and M. I. Aguilar, "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation," *Ann Intern Med*, vol. 146, pp. 857-67, Jun 19 2007.
- [35] C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray, R. D. Lopes, E. M. Hylek, M. Hanna, *et al.*, "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 981-92, Sep 15 2011.
- [36] M. Aronsson, E. Svennberg, M. Rosenqvist, J. Engdahl, F. Al-Khalili, L. Friberg, *et al.*, "Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording," *Europace*, vol. 17, pp. 1023-9, Jul 2015.
- [37] S. Sennfalt, B. Norrving, J. Petersson, and T. Ullberg, "Long-Term Survival and Function After Stroke," *Stroke*, p. STROKEAHA118022913, Dec 7 2018.
- [38] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population," *Health Policy*, vol. 76, pp. 359-70, May 2006.
- [39] H. Y. Lee, J. S. Hwang, J. S. Jeng, and J. D. Wang, "Quality-adjusted life expectancy (QALE) and loss of QALE for patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a 13-year follow-up," *Stroke*, vol. 41, pp. 739-44, Apr 2010.
- [40] J. Engdahl, L. Andersson, M. Mirskaya, and M. Rosenqvist, "Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention," *Circulation*, vol. 127, pp. 930-7, Feb 26 2013.
- [41] E. Svennberg, M. Stridh, J. Engdahl, F. Al-Khalili, L. Friberg, V. Frykman, *et al.*, "Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation," *Europace*, vol. 19, pp. 1449-1453, Sep 1 2017.
- [42] Vårdgivarguiden, "Förfrågningsunderlag enligt lov vårdval. Klinisk fysiologi. Region Stockholm.," 2020. Available: <https://vardgivarguiden.se/globalassets/avtal/vardavtal/vardval-stockholm/klinisk-fysiologi/forfragningsunderlag---klinisk-fysiologi-2020.pdf?IsPdf=true>
- [43] O. Ghatnekar, U. Persson, E. L. Glader, and A. Terent, "Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 20, pp. 375-80, Summer 2004.
- [44] T. Davidson, M. Husberg, M. Janzon, J. Oldgren, and L. A. Levin, "Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden," *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 177-83, Jan 2013.