

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt

SBU ALERT-RAPPORT NR 2007-01 • 2007-04-11 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

METOD OCH MÅLGRUPP Olika hjärtsjukdomar, exempelvis hjärtinfarkt och hjärtkläffel, kan leda till att hjärtat inte orkar pumpa ut den mängd blod kroppen behöver i en given situation. Det tillstånd som då uppstår betecknas hjärtsvikt. Hjärtsvikt utvecklas oftast gradvis och beroende på hur svår den bakomliggande hjärtsjukdomen är. Hjärtats högra och vänstra kammare ska normalt pumpa i god samordning. Vid hjärtsvikt kan hjärtats form och funktion ändras så att det uppstår en tidsförskjutning, en bristande samordning (asynkroni), i hjärtkamrarnas arbete. *Biventrikulär pacemakerbehandling (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)* är en ny metod som syftar till att synkronisera hjärtarbetet och därmed öka hjärtats pumpförmåga. Pacemakerstimulering av höger förmak och/eller höger kammare är en sedan länge etablerad behandlingsmetod vid symtomgivande långsam puls (bradykardi). Vid CRT används, förutom en högerkammarelektrod, även en elektrod som placeras ovanpå vänster hjärnkammare. De flesta hjärtsviktpatienter med asynkroni får tillfredsställande effekt av läkemedelsbehandling, medan andra inte blir helt hjälpta av denna eller har svårigheter att tolerera läkemedlen i tillräckligt höga doser. En uppskattning är att cirka 200–300 individer per miljon invånare och år, dvs cirka 2 200 patienter, utgör en potentiell målgrupp för behandling med CRT i Sverige.

FRÅGESTÄLLNING Vilken patientnytta och vilka kostnader medför hjärtsviktsbehandling med CRT? Denna utvärdering är en uppdatering av den SBU Alert-rapport som publicerades 2003-11-12.

PATIENTNYTTA Nyttan av behandling med CRT i kombination med läkemedel har jämförts med enbart läkemedelsbehandling i sju randomiserade studier. Resultat från fem av studierna visade att behandling med CRT ökade gångförmågan med 13–20 procent, mätt med sex minuters gångtest. Resultaten visade även att livskvaliteten, mätt med Minnesotaformuläret, förbättrades med 20–30 procent. Därtill förbättrades sjukdomens svårighetsgrad, mätt i NYHA-klasser, med i medeltal 0,5–0,8 skalsteg (för närmare beskrivning av klassificeringssystemet NYHA, se sidan 2). I två av de randomiserade studierna har dödlighet (alla orsaker) studerats. En sammanvägning av resultaten visade, vid uppföljning efter 12 månader, att risken att avlida var 3 procentenheter lägre i gruppen som fått CRT jämfört med dem som fått enbart medicinsk behandling, vilket motsvarade en relativ riskminskning på 22 procent. I en av studierna gjordes ytterligare uppföljningar. Efter två re-

spektive tre år påvisades att skillnaden mellan grupperna ökade över tid. Det har spekulerats om huruvida tillägg av implanterbar defibrillator (ICD) skulle kunna förbättra överlevnaden ytterligare då patienter med svår hjärtsvikt behandlas med CRT. Detta har dock inte utvärderats i någon studie.

En risk med ingreppet är att man i samband med inläggningen av elektroden ovanpå vänster kammare kan skada kärl. I flera av studierna har enstaka dödsfall inträffat som varit relaterade till det operativa ingreppet.

ETISKA ASPEKTER En viktig aspekt med etiska beröringspunkter är hur patienter väljs ut för behandling med CRT. Då behandlingen är kostsam och förenad med vissa risker är det viktigt att patientens allmänna hälsotillstånd och förväntade livslängd noga bedöms. Vidare är det viktigt att såväl patient som anhöriga får en saklig information om behandlingens nytta och risker.

EKONOMISKA ASPEKTER Kostnaden för att operera in en CRT uppskattas till drygt 100 000 kronor, inklusive vårdtid för patienten. Om målgruppen utgörs av 2 200 patienter per år skulle den sammanlagda sjukvårdskostnaden således uppgå till cirka 250 miljoner kronor. Flera studier av kostnadseffektiviteten vid behandling med CRT har publicerats. Den genomsnittliga merkostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår varierade mycket mellan de olika studierna, från cirka 180 000 till cirka 800 000 kronor. Skillnaderna berodde på olika skattningar av sjukvårdskostnader och olikheter i prognoserna om patienternas överlevnadstid. Dessa siffror är således mycket osäkra varför det i dagsläget är svårt att uttala sig om metodens kostnadseffektivitet.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Minskade symtom (Evidensstyrka 2)*, förbättrad livskvalitet (Evidensstyrka 1)* och förbättring av sjukdomens svårighetsgrad (Evidensstyrka 1)* har uppmätts då CRT jämförts med enbart läkemedelsbehandling. Vidare har resultat från två prövningar, vid uppföljning efter 12 månader, visat en viss minskning i risk att avlida vid behandling med CRT jämfört med läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 1)*. Det finns otillräckligt* vetenskapligt underlag för att bedöma metodens långsiktiga effekter och kostnadseffektivitet.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Cecilia Linde**, professor, verksamhetschef, Kardiologiska kliniken, Karolinska Universitets-sjukhuset, Stockholm.

Rapporten har granskats av:

- **Anders Englund**, docent, överläkare, Kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro.

Problembeskrivning

För sitt arbete behöver kroppens olika organ näring och syrgas som transporteras med blodet. I vila pumpar hjärtat ut omkring 5 liter blod per minut, en volym som kan öka till 15–20 liter per minut vid tungt arbete. Olika hjärtsjukdomar, exempelvis hjärtinfarkt, hjärtklaffel, hjärtmuskelförtjockning pga långvarig blodtrycksförhöjning och diffus hjärtmuskelinflammation, kan leda till att hjärtat inte orkar pumpa ut den mängd blod kroppen behöver i en given situation. Det tillstånd som då uppstår betecknas hjärtsvikt. Hjärtsvikt utvecklas oftast gradvis och beroende på hur svår den bakomliggande hjärtsjukdomen är. Till en början har många patienter med hjärtsvikt endast symtom vid olika grad av fysisk ansträngning, men så småningom kommer symtomen redan vid lätt ansträngning eller i vila. Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd. Vid medelsvår till svår hjärtsvikt (NYHA¹ III–IV) kan dödligheten vara så hög som 40 procent under första året efter diagnos och cirka 10 procent under påföljande år [1].

Hjärtats två kammare, den högra och den vänstra, ska normalt pumpa i god samordning (synkroni). Vid hjärtsvikt kan hjärtats form och funktion ändras så att det uppstår en tidsförskjutning, en bristande samordning (asynkroni), i hjärtkamrarnas arbete. Detta tillstånd kan ses hos cirka 20–30 procent av patienter med medelsvår till svår hjärtsvikt [2–4]. Bristen på samordning mellan hjärtats kamrar bidrar till att minska hjärtats pumpförmåga och leder därmed till ökande symtom. Hjärtsvikt behandlas i första hand med olika kombinationer av läkemedel. För dem som inte

blir tillräckligt hjälpta av sådan behandling, som inte tål läkemedlen eller inte tolererar dem i tillräckligt höga doser, kan det vara aktuellt med så kallad biventrikulär pacing. Denna metod syftar till att synkronisera hjärtarbetet och därmed öka hjärtats pumpförmåga.

Frågeställning

Vilken patientnytta och vilka kostnader medför hjärtsviktsbehandling med biventrikulär pacemaker? Denna utvärdering är en uppdatering av den SBU Alert-rapport som publicerades 2003-11-12.

Beskrivning av metoden

Pacemakerstimulering av höger förmak och/eller höger kammare är en sedan länge etablerad behandlingsmetod vid symtomgivande långsam puls (bradykardi). Vid biventrikulär pacing används, förutom en högerkammarelektrod, även en elektrod som placeras ovanpå vänster hjärtkammare. Den förs dit via ett av hjärtats venösa blodkärl. Elektrodena kopplas till en impulsgenerator (pacemaker), som placeras i en underhudsficka strax nedanför det ena nyckelbenet. Impulsgeneratorn programmeras att stimulera vänster och höger hjärtkammare samtidigt, vilket återställer synkroniseringen av hjärtkamrarnas pumparbete. Blodpumpningen blir därmed effektivare, vilket leder till minskande symtom och bättre kondition. I enlighet med principen för behandlingsmetoden benämns den resynkroniseringsbehandling, efter den engelska beteckningen Cardiac Resynchronization Therapy, förkortat CRT.

Beslut om behandling med CRT grundas på EKG som ger information om den eventuella tidsfördröjningen mellan de båda kamrarnas arbete. Denna undersökning kompletteras med en ekokardiografisk analys av vänsterkammarens funktion i avsikt att få exakt information om graden av bristande synkronisering av hjärtarbetet.

CRT-implantationen görs i lokalbedövning och kan ta upp till ett par timmar i anspråk. Tidsåtgången är beroende av operatörens vana och skicklighet samt hur lättillgängliga hjärtats vener är. Vårdtiden på sjukhus i samband med ingreppet brukar vara 1–2 dygn. Före utskrivningen ställs impulsgeneratorn in under samtidig ekokardiografi med avsikt att få bästa möjliga samarbete mellan hjärtats kamrar. Därefter kontrolleras patientens tillstånd och impulsgeneratorns inställning två gånger årligen. Detta bör göras av en läkare med såväl pacemaker- som hjärtsviktskunskap. Vid behov justeras impulsgeneratorns inställningar liksom patientens läkemedelsbehandling. Impulsgeneratorns batterier har en livslängd på mellan fem och sex år, beroende på energiåtgången för hjärtstimuleringen. Efter

¹ För att ange graden av hjärtsvikt används vanligen en subjektiv funktionsklassificering enligt New York Heart Association (NYHA). Svårighetsgraden av hjärtsvikt indelas i fyra klasser. NYHA I avser organisk hjärtsjukdom utan symtom. NYHA II betecknar lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet endast efter fysisk aktivitet av mer uttalad grad (springa, klättra, tungt kroppsarbete). NYHA III betecknar medelsvår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt-måttlig fysisk aktivitet, alltifrån gång i lätt motlut till av- och påklädning. NYHA IV betecknar svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan i vila. NYHA IV karakteriseras av att symtomen ökar vid minsta aktivitet vilket medför att patienten ofta blir bunden till säng eller stol.

denna tid byts impulsgeneratoren ut. Elektroden har längre livslängd.

I vissa fall kombineras CRT med en implanterbar defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) i syfte att förhindra eller häva kammararytmier och därmed förhindra plötslig hjärtdöd [5–7]².

Målgrupp

Antalet patienter i Sverige med symtomgivande hjärtsvikt (NYHA II–IV) har i tidigare beräkningar uppskattats till omkring 200 000 och antalet nytillkommande fall per år till cirka 30 000 [8]. Nya genomgångar av patientstatistik har dock visat att siffran kan vara lägre i Sverige idag [9]. Detta borde i så fall även gälla för antalet nytillkomna fall per år. Nya beräkningar, som utgår från svenska registerdata, har visat att det i Sverige skulle finnas cirka 100 000 personer med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA III–IV). Dessa beräkningar överensstämmer med data från nytillkomna studier från andra länder [10,11]. Hur många personer som har mild hjärtsvikt (NYHA II) är svårt att uppskatta men antalet är troligen betydligt lägre än 100 000.

Studier har visat att cirka 20–30 procent av patienter med hjärtsvikt bedöms ha bristande kammarsynkronisering [3,4]. Det är dock endast en andel av dessa patienter som har förutsättning att dra nytta av CRT. I randomiserade studier av CRT har huvudsakligen patienter med medelsvår till svår hjärtsvikt (NYHA III–IV), sinusrytm samt breda kammarkomplex på EKG inkluderats [5,6,12–17]. Vidare bör patientens allmäntillstånd och förväntade återstående livslängd noga bedömas. En uppskattning ger vid handen att 200–300 individer per miljon invånare och år, dvs cirka 2 200 patienter, skulle kunna utgöra målgrupp för denna behandlingsform i Sverige.

Relation till andra metoder

Hjärtsviktsbehandling inleds alltid med *läkemedel*. En kombination av urindrivande substanser, hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet³ och betablockrare lindrar symtomen, förbättrar överlevnaden och minskar behovet av sjukhusvård. För alla patienter uppnås inte tillfredsställande effekt av denna behandling och andra kan ha svårigheter att fördrå vissa av läkemedlen i tillräckliga doser. För vissa av dessa patienter kan CRT utgöra ett behandlingskomplement.

Behandling i form av *hjärtrtransplantation* och *implanterbara hjärtpumpar*⁴ är bara aktuell för ett fåtal patienter, bl a eftersom tillgången på givarhjärtan är begränsad.

Patientnytta

Hälsoeffekter

Nytan av behandling med CRT har studerats i sju randomiserade kontrollerade prövningar. Detaljer om patientkarakteristika och resultat i dessa studier redovisas i Tabell 1–2.

Symtomlindring

Flera randomiserade prövningar har redovisat resultat beträffande symtomlindring och effekter på funktionsförmågan.

I de två viktigaste inledande studierna av CRT, MUSTIC [12] och MIRACLE [13], var syftet att studera metodens effekter på symtom genom att efter tre månaders behandling jämföra tillryggalagd gångsträcka under sex minuter i en överkorsningsstudie med respektive utan den biventrikulära pacemakern inkopplad. Förändring i livskvalitet utgjorde sekundärt resultatmått. I MIRACLE-studien följdes patienterna i sex månader [13]. I denna studie jämfördes även funktionsförmågan enligt NYHA mellan gruppen som fått CRT respektive gruppen som fått enbart läkemedelsbehandling. I båda studierna mättes livskvalitet med frågeformuläret Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Behovet av slutenvård pga ökande symtom av hjärtsvikt bokfördes. Av de till studierna ursprungligen rekryterade patienterna redovisades resultatet endast för cirka två tredjedelar. Den vanligaste anledningen till att patienter uteslöts före randomiseringen var att man inte lyckades placera vänsterkammarelektroden korrekt. Patienter med indikation för implanterbar defibrillator (ICD), dvs hävt hjärtstillestånd eller ihållande kammartakykardi, ingick inte i MUSTIC [12,14] och MIRACLE [13], men har ingått i prövningarna CONTAK-CD [5] och MIRACLE-ICD [6]. Även i dessa prövningar utgjorde symtomlindring förstahandsmått på behandlingseffekten. De fyra studiernas resultat pekade i samma riktning (se Tabell 2). Behandling med CRT ökade gångförmågan, mätt som gånglängd under sex minuter, med 13–20 procent. Dessutom förbättrades livskvaliteten, mätt med Minnesotaformuläret, med 20–30 procent. Därtill förbättrades sjukdomens svårighetsgrad, mätt i NYHA-klasser, med i medeltal 0,5–0,8 skalsteg. Enligt MIRACLE-studien var funktionsklassen enligt NYHA oförändrad hos cirka en tredjedel av patienterna [13]. Detta överensstämmer med de iakttagelser som gjordes i de övriga studierna. Innebörden är att 60–70 procent av de patienter som, enligt uppgivna urvalskriterier, försetts med CRT svarade på denna behandling. Även i den senare genomförda COMPANION-studien visades en förbättring av gångförmågan med 15 procent efter sex månaders behandling med CRT [18].

² Se även SBU Alert-rapporten "Implanterbar defibrillator".

³ Ett av kroppens system att reglera blodtrycket och saltbalansen.

⁴ Se även SBU Alert-rapporten "Hjärtpump vid kronisk hjärtsvikt".

Tabell 1 Karakteristika i inkluderade randomiserade kontrollerade prövningar.

Studie- akronym Författare År, referens	Uppfölj- ningstid	Ålder (medel- värde och sd)	Andel kvinnor	LVEF (medel- värde och sd)	QRS- komplex (medel- värde och sd)	Ischemisk hjärt- sjukdom	NYHA- klass III–IV	Livskvalitet enl MLHFQ (medelvärde och sd)	Gång- sträcka 6 min (medelvärde och sd)
MUSTIC-SR (systolisk dysfunktion) Cazeau et al 2001 [12]	3 mån	63±10	26%	23±7	174±20	37%	100%	47±22	350±109 m
MIRACLE Abraham et al 2002 [13]	6 mån	64±11	32%	22±6	166±21	54%	100%	59±21	298±93 m
MUSTIC-AF (förmaks- flimmer) Leclercq et al 2002 [14]	3 mån	65±8	19%	26±10	209±18	–	100%	44±22	329±85 m
CONTAK-CD Higgins et al 2003 [16]	3 mån	66±11	16%	22±7	158±26	69%	68%	42±23	318±120 m
MIRACLE-ICD Young et al 2003 [5]	6 mån	67±10	23%	24±6,5	164±22	70%	100%	56±23	243±123 m
COMPANION Bristow et al 2004 [18]	12 mån	67	33%	21	160	55%	87%	Utgångsvärde ej angett	264 m
CARE-HF Cleland et al 2005 [19]	12, 24, 29 mån	67	26%	25 (median)	160 (median)	38%	100%	Utgångsvärde ej angett	Utgjorde ej resultat- variabel

LVEF = Left ventricular ejection fraction, dvs den proportion av blodet i vänster hjärtkammare som pumpas ut vid varje sammandragning;

MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, ett frågeformulär med hjälp av vilket hjärtsviktspatienters livskvalitet utvärderas;

NYHA – Definition se sid 2; **QRS-komplex** = Initialkomplexet i elektrokardiogrammet (EKG) vilket motsvarar hjärtkammarmuskulaturens elektriska retning, normalt 0,07–0,10 sekund; **Sd** = Standardavvikelse

Inläggning på sjukhus

Den största kostnaden för behandling av hjärtsvikt utgörs av kostnad i samband med inläggningar på sjukhus. Från MIRACLE-studien rapporterades 25 vårdtillfällen under sex månader bland de 228 patienterna med CRT vilket kan jämföras med 50 vårdtillfällen bland de 225 patienterna i jämförelsegruppen [13].

Två parallellgruppsstudier dimensionerade för att studera effekten av CRT på såväl sjuk- som dödlighet har redovisats: COMPANION-studien [18] och CARE-HF-studien [19].

Effekt på dödlighet

COMPANION var en öppen randomiserad studie med 1 520 patienter som följdes under 15 månader [18]. Patienterna hade, förutom medelsvår till svår (NYHA III–IV) läkemedelsrefraktär hjärtsvikt som svarat otillräckligt på läkemedelsbehandling, även breda kammarmkomplex på EKG (≥ 120 millisekunder). För att inkluderas i studien skulle de dessutom ha vårdats för hjärtsvikt vid minst ett tillfälle året innan randomiseringen. Patienterna saknade sekundärprofylaktisk indikation för ICD. Randomisering skedde till ett av tre behandlingsalternativ: enbart läkemedelsbehandling, läkemedelsbehandling och CRT eller

läkemedelsbehandling och CRT-ICD. COMPANION-studien planerades inte för en jämförelse mellan effekterna av CRT och CRT-ICD utan enbart för att jämföra dessa två behandlingsalternativ med läkemedelsbehandling. Den totala dödligheten (alla orsaker) i COMPANION-studien var efter 12 månader 93/617 (15,1 procent) i studiegruppen och 59/308 (19,2 procent) i kontrollgruppen. Risken att avlida var således drygt 4 procentenheter lägre i studiegruppen än i kontrollgruppen.

I den europeiska studien CARE-HF inkluderades patienter med medelsvår till svår hjärtsvikt (NYHA III–IV) [19]. Totalt randomiserades 813 patienter till enbart bästa tänkbara läkemedelsbehandling eller till läkemedelsbehandling där CRT adderats. Patienterna följdes i genomsnitt under 29,4 månader. Nästan alla behandlades med renin-angiotensinblockerande läkemedel och en betydande andel med betablockerare (75 procent) och spironolakton (55 procent).

I CARE-HF-studien var den *totala dödligheten* vid 12 månaders uppföljning 40/409 (9,8 procent) i studiegruppen och 51/404 (12,6 procent) i kontrollgruppen, vilket innebär att risken att avlida var närmare 3 procentenheter lägre i studiegruppen än i kontrollgruppen. Nyligen presenterades en förlängd, i genomsnitt 37,4 månader lång, uppföljning av CARE-HF-studien [20]. Vid denna uppföljning hade 101 (25 procent) patienter i studiegruppen avlidit jämfört med 154 (38 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden mellan grupperna hade således ökat.

Vid den förlängda uppföljningen visades även en skillnad mellan CRT-gruppen och kontrollgruppen avseende *dödlighet till följd av hjärtsvikt*. Antalet patienter som avled till följd av hjärtsvikt var 64 i kontrollgruppen och 38 i CRT-gruppen (HR 0,55, 95 procent CI 0,37–0,82; $p=0,003$). Därutöver påvisades en signifikant sänkning av antalet *plötsliga dödsfall* i gruppen som behandlats med CRT ($n=32$, motsvarande 7,8 procent) jämfört med gruppen som fått medicinsk behandling ($n=54$, motsvarande 13,4 procent; HR 0,54; $p=0,006$). Dessa data talar för att CRT på sikt kan förhindra plötsliga dödsfall.

Av Tabell 2 framgår att i de två viktigaste studierna, COMPANION [18] och CARE-HF [19], kände såväl patient som behandlande läkare till vilken behandlingsform som patienten randomiserats till. Dessutom framgår att ett inte obetydligt antal av de till de tidiga studierna ursprungligen rekryterade patienterna inte finns med i analysen av resultat vid uppföljningen, dvs att denna inte helt skett enligt principen "intention to treat". Uppföljningsperioden för fyra av de randomiserade studierna är högst sex månader medan två av dem redovisat uppföljning under minst 12 månader (COMPANION och CARE-HF). Att såväl patienterna som behandlande läkare haft information om behandlingstypen kan tänkas ha påverkat en del av resultaten. Detta är mest betydelsefullt för de "mjuka" resultatvariablerna gångsträcka, livskvalitet, NYHA-klass och sjukhusinläggningar. Förhållandet torde däremot vara av mindre betydelse vid värderingen av de påvisade skillnaderna i överlevnad.

Tabell 2 Resultat från randomiserade studier av CRT-behandling av patienter med svåra symtom på hjärtsvikt (NYHA II–IV) trots optimal läkemedelsbehandling och med låg LVEF ≤ 35 procent och QRS >120 millisekunder.

Studie-akronym Författare År, referens	Studie-design	Studie-grupper	Resultat	Kommentar	Bevisvärde
MUSTIC-SR (sinusrytm) Cazeau et al 2001 [12]	Multicenter, enkelblind, överkorsningsstudie (3 månader i varje studiearm. CRT påslagen eller avstängd följt av 6 månaders öppen CRT)	58 av 67 inkluderade patienter randomiserades och 48 fullgjorde de överkorsande perioderna <i>Bortfall</i> • 9 under uppstartsperioden • 10 under överkorsande perioder	<i>Primärt resultatmått</i> <i>Sex minuters gångsträcka</i> Med CRT förbättrades gångsträckan 23% (73 m) $p<0,001$ <i>Sekundärt resultatmått</i> <i>Livskvalitet enligt MLHFQ</i> Med CRT förbättrades livskvaliteten 32% (–13,6 poäng) $p<0,001$	Läkaren men inte patienten kände till behandlingstypen	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 Fortsättning.

Studie-akronym Författare År, referens	Studie-design	Studie-grupper	Resultat	Kommentar	Bevisvärde
MIRACLE Abraham et al 2002 [13]	Multicenter, dubbelblind, parallell-gruppsstudie som jämförde effekterna av 6 månaders CRT (I) med avstängd CRT (K)	453 av 571 rekryterade patienter randomiserades I: 228 K: 225 <u>Bortfall</u> I: 13 K: 24	<u>Primära resultatmått</u> NYHA-klass I: 68% förbättrades, 30% oförändrade, 2% försämrades K: 38% förbättrades, 58% oförändrade, 4% försämrades (p<0,001) <i>Sex minuters gångsträcka</i> I: Ökade 39 m; K: Ökade 10 m <i>Livskvalitet enligt MLHFQ</i> I: Förbättrades med 18 poäng K: Förbättrades med 10 poäng (p=0,02) <u>Sekundärt resultatmått</u> <i>Sjukhusinläggningar pga hjärtsvikt</i> I: 18%; K: 34% (p=0,02)	Studien var dubbelblind vilket ökar bevisvärdet	Medelhögt
MUSTIC-AF (förmaksflimmer) Leclercq et al 2002 [14]	Multicenter, överkorsningsstudie (3 månader i varje studiearm. CRT påslagen eller avstängd (VVI 70) följt av 6 månaders öppen CRT)	43 av 64 rekryterade patienter randomiserades. 39 fullföljde de överkorsande perioderna <u>Bortfall</u> • 21 under uppstartsperioden • 4 under överkorsande perioder	<u>Primärt resultatmått</u> <i>Sex minuters gångsträcka</i> Ökade 18 m när CRT-perioden jämfördes med den utan CRT (p>0,05) <u>Sekundärt resultatmått</u> <i>Livskvalitet enligt MLHFQ</i> Förbättrades med 4,4 poäng när CRT-perioden jämfördes med den utan CRT (p>0,05)	Stort bortfall	Lågt
CONTAK-CD Higgins et al 2003 [16]	Multicenter, överkorsningsstudie med 3 månaders CRT påslagen eller avstängd	490 av 581 rekryterade randomiserades och fullföljde överkorsningsperioderna <u>Bortfall</u> • 11 under uppstartsperioden • ingen under de överkorsande perioderna	<u>Primära resultatmått</u> <i>Maximal syreupptagningsförmåga (max VO2)</i> Förbättrades 0,8 ml/kg/min när CRT-perioden jämfördes med den utan CRT (p=0,03) <i>Sex minuters gångsträcka</i> Ökade 20 m när CRT-perioden jämfördes med den utan CRT (p=0,043)	Patienterna hade indikation för ICD, oftast livshotande takykardi eller genomgången hjärtstopp 162/490 patienter var i NYHA-klass II. Om dessa tas bort ses förbättring i gångsträcka, livskvalitet och maximal VO2 (p<0,05) Justering av läkemedelsbehandling tilläts. Iakttaga förändringar kan delvis avspeglade läkemedelseffekter	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 Fortsättning.

Studie-akronym Författare År, referens	Studie-design	Studie-grupper	Resultat	Kommentar	Bevis-värde									
MIRACLE-ICD Young et al 2003 [5]	Multicenter, dubbelblind, parallell-gruppsstudie som jämförde effekterna av 6 månaders CRT (I) med avstängd CRT (K)	369 av 429 rekryterade randomiserades varav 327 fullföljde studieprotokollet I: 187 K: 182 <u>Bortfall</u> I: 10 K: 14 fick CRT	<u>Primära resultatmått</u> <i>NYHA-klass</i> I: Förbättrades 1 klass; K: Förbättrades 0 klasser (p=0,007) <i>Sex minuters gångsträcka</i> I: Ökade med 55 m; K: Ökade med 53 m (p>0,05) <i>Livskvalitet enligt MLHFQ</i> I: Förbättrades 17,5 poäng K: Förbättrades 11 poäng (p=0,02)	Studien var dubbelblind vilket ökar bevisvärdet Alla patienter hade indikation för ICD, oftast livshotande kammartakykardi eller hävt hjärtstopp	Medel-högt									
COMPANION Bristow et al 2004 [18]	Multicenter, öppen, parallell-gruppsstudie där patienterna randomiserats 2:2:1 till CRT (I1), CRT-ICD (I2) eller läkemedel (K) med 15 månaders uppföljning	1 520 I1: 617 I2: 595 K: 308 <u>Bortfall</u> I1: 37 I2: 42 K: 80	<u>Primärt resultatmått</u> <i>Kombinationen död (alla orsaker) eller sjukhusinläggning (alla orsaker)</i> I1: 56%; I2: 56%; K: 68% Minskning i I1 jämfört med K=20% (p=0,01) <u>Sekundära resultatmått</u> <i>Kombinationen hjärtsviktsrelaterad död eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt</i> I1: 31%; I2: 29%; K: 45% Minskning i I1 jämfört med K=34% (p<0,001) <i>Antal avlidna (alla orsaker)</i> I1: 93 (15%); I2: 71 (12%); K: 59 (19%) Minskning i I1 jämfört med K=24% (p=0,059) <i>Sex minuters gångsträcka (uppföljning efter 6 mån)</i> Ökade med 40 m i båda CRT-armarna (p<0,001) <i>Livskvalitet enligt MLHFQ (uppföljning efter 6 mån)</i> Förbättrades 25 poäng (p<0,001) <i>Förbättring av NYHA-klass (uppföljning efter 6 mån)</i> I1: 61% (p<0,001); I2: 57%; K: 38%	Stort bortfall i den medicinskt behandlade kontrollgruppen Studien ej planerad för jämförelser mellan CRT och CRT-ICD Uppföljningstiden skilde sig mellan grupperna: 11,9 månader i kontrollgruppen, 16,2 månader i CRT- och 15,7 månader i CRT-ICD-gruppen. CRT:s behandlingsnytta på total dödlighet kan därför ha underskattats	Högt									
CARE-HF Cleland et al 2005, 2006 [19,20]	Multicenter, öppen, parallell-gruppsstudie där patienter randomiserats till CRT (I) eller kontroll-behandling (K) med 29,4 månaders uppföljning	814 patienter randomiserades och fullföljde studieprotokollet I: 409 K: 404 <u>Bortfall</u> I: 0 K: 43 fick CRT, 23 fick CRT-ICD-behandling	<u>Primärt resultatmått</u> <i>Kombinationen död (alla orsaker) eller oplanerad sjukhusinläggning av kardiovaskulärt skäl</i> I: 39% (p=0,001); K: 55% <u>Sekundära resultatmått</u> <i>Antal avlidna (alla orsaker)</i> <table><tr><td>12 mån</td><td>24 mån</td><td>36 mån</td></tr><tr><td>I: 40 (9,8%)</td><td>I: 74 (18%)</td><td>I: 101 (25%)</td></tr><tr><td>K: 51 (12,6%)</td><td>K: 101 (25%)</td><td>K: 154 (38%)</td></tr></table> (p=0,04) (p=0,02) (p<0,0001) <i>Livskvalitet (vid uppföljning efter 3 mån)</i> Förbättrades med 10 poäng (p<0,001) <i>NYHA-klass (vid uppföljning efter 3 mån)</i> Förbättrades 0,6 enheter (p<0,001)	12 mån	24 mån	36 mån	I: 40 (9,8%)	I: 74 (18%)	I: 101 (25%)	K: 51 (12,6%)	K: 101 (25%)	K: 154 (38%)	Lång uppföljnings-tid, i medeltal 29,4 månader, stärker studieresultaten. En senare uppföljning med 36 månaders observationstid visar att även plötslig död signifikant minskas av CRT Totalt 66 patienter i kontrollarmen fick under studietiden CRT/CRT-ICD	Högt
12 mån	24 mån	36 mån												
I: 40 (9,8%)	I: 74 (18%)	I: 101 (25%)												
K: 51 (12,6%)	K: 101 (25%)	K: 154 (38%)												

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; LVEF = Vänster kammars ejektionsfraktion, normalt >50%; MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (0–105 poäng – högt värde betyder sämre livskvalitet); NYHA – Definition se sid 2; VVI 40 = Högerkammarpacing med en stimuleringsfrekvens av 40 slag/min; QRS-komplex = Initialkomplexet i elektrokardiogrammet (EKG) vilket motsvarar hjärtkammarmuskulaturens elektriska retning, normalt 0,07–0,10 sekund

En sammanläggning av resultaten vad gäller total dödlighet från de båda prövningarna COMPANION och CARE-HF redovisas i Figur 1. Där framgår att den absoluta skillnaden i risk att avlida, vid uppföljning efter 12 månader, var 3 procentenheter lägre i gruppen som behandlades med CRT jämfört med gruppen som fick enbart medicinsk behandling. Detta motsvarar en relativ riskminskning (RR) med 22 procent (95 procent CI 0,62–0,99; $p=0,04$) (se Figur 2). För uppföljning under längre tid än 12 månader finns data endast från en studie (CARE-HF).

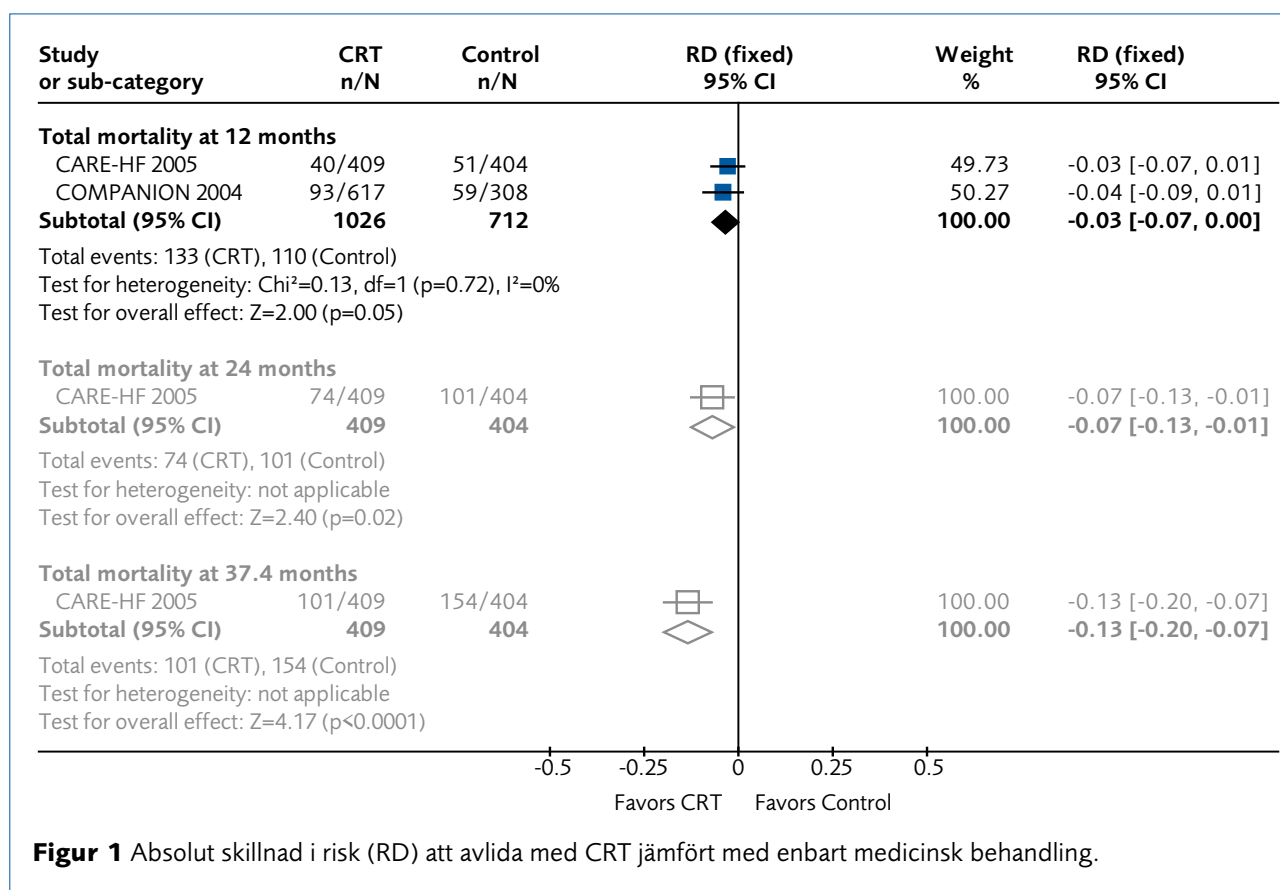
Det har spekulerats om huruvida tillägg av implanterbar defibrillator (ICD) skulle kunna förbättra överlevnaden ytterligare då patienter med svår hjärtsvikt behandlas med CRT. Detta har dock inte utvärderats i någon studie.

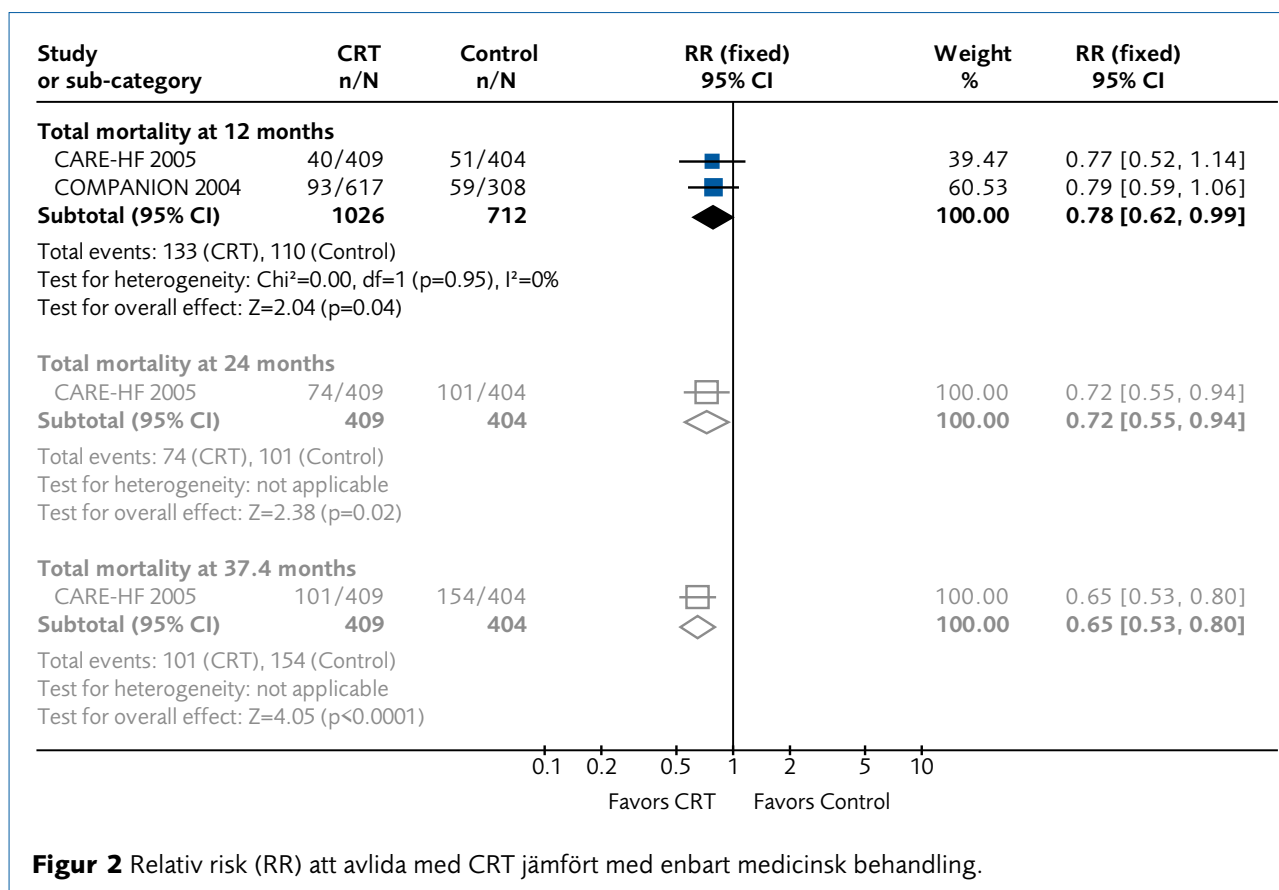
Okontrollerade studier talar för att patienter med förmaksflimmer kan dra nytta av behandlingen under förutsättning att förmaksflimmerrytmen inte konkurrerar med den CRT-utlösta, vilket kan leda till att behandlingsnyttan upphävs. I en studie fann man enbart behandlingsnytta hos de CRT-behandlade förmaksflimmerpatienter som genomgått elektrofysiologisk ablation av His bunt för att säkerställa att CRT-behandling kunde levereras mer än 95 procent av tiden [21]. Man fann även att dessa patienter hade minskad dödlighet jämfört med dem som ej genomgått His-ablation [21].

Publicerade metaanalyser av CRT

Vid litteratursökningen identifierades fem metaanalyser (se Tabell 3), vilka i huvudsak grundade sig på randomiserade prövningar där CRT jämförts med bästa möjliga läkemedelsbehandling [22–26]. Antalet ingående prövningar varierade mellan fyra och åtta och antalet patienter mellan 1 634 och 3 380. Två av metaanalyserna redovisade resultaten, bl a dödlighet, i termer av relativ risk (RR) medan de tre övriga angav oddskvoter (OR=odds ratio). I en rapport redovisades att man i de ingående studierna lyckats genomföra CRT i 86–95 procent av fallen [23].

Fyra av metaanalyserna redovisade en statistiskt säkerställt lägre total dödlighet i gruppen som behandlats med CRT jämfört med gruppen som behandlats med enbart optimal medicinsk behandling. Den femte, som omfattar ett lägre antal patienter, redovisade en liknande tendens [26]. Dödligheten pga hjärtsvikt redovisades i två metaanalyser, vilka samstämmigt fann att den var säkerställt lägre vid behandling med CRT [22,26]. I en annan metaanalys, där dödlighet pga hjärtsjukdom studerades, kunde man inte se någon lägre dödlighet i den grupp som fått CRT [25]. Den enda metaanalysen som studerat risken för plötslig hjärtdöd fann inte denna säkerställt lägre med CRT än med bästa möjliga läkemedelsbehandling [22]. I denna studie ingick dock inte den förlängda uppföljningen av CARE-HF (se ovan).





Beträffande effekter av CRT på sjuklighet och funktionsförmåga redovisades resultat avseende flera olika parametrar. De tre metaanalyser som redovisade andelen patienter som blivit inlagda på sjukhus fann att detta var mer sällan förekommande vid CRT jämfört med enbart optimal medicinsk behandling [23,25,26]. Tillryggalagd gångsträcka ökade säkerställt (med 30 meter respektive 32 meter) enligt de båda rapporter där man analyserat detta [24,25]. Enligt de två metaanalyser som redovisade skillnader i livskvalitet (mätt med Minnesotaformuläret) blev denna säkerställt bättre med CRT [23,25]. I de rapporter som redovisade jämförelser av maximal syreupptagningsförmåga, QRS-komplexets bredd eller New York Heart Association's bedömning av funktionsförmåga fann man säkerställt bättre värden vid CRT jämfört med enbart optimal medicinsk behandling [24,25].

Som tidigare framgått varierade uppföljningsperiodernas längd, men var ofta korta. Endast i två av primärstudierna, COMPANION [18] och CARE-HF [19], redovisades resultat efter uppföljning till 12 månader eller därutöver.

Komplikationer och biverkningar

Dödligheten i direkt anslutning till det operativa ingreppet beräknas vara mindre än 1 procent. I MIRACLE-ICD-studien dog 1 av 210 patienter av okänd orsak dagen efter operationen [6]. Från COMPANION-studien [18] rappor-

terades 5 dödsfall (0,8 procent) i CRT-gruppen och 3 (0,5 procent) i CRT-ICD-gruppen, vilka bedömdes vara relaterade till det operativa ingreppet, och i CARE-HF-studien [19] redovisades 2 sådana dödsfall.

Övriga operationsrelaterade komplikationer uppgår till 10–20 procent och innefattar i första hand komplikationer relaterade till placeringen av vänsterkammarelektroden i venerna ovanpå vänster hjärtkammare [13,18,19]. Bland dessa märks risken för att vänsterkammarelektroden förskjuts ur sitt läge, dissektion och perforation av hjärtats stora ven (sinus coronarius), perforation av hjärtmuskulaturen och hjärtsäcken, infektion runt den underhudsficka i vilken impulsgeneratoren placerats, sammandragningar i mellangärdesmuskeln pga oavsiktlig stimulering av nerven till mellangärdet (nervus phrenicus) och blodförgiftning. Komplikationsfrekvensen är i mycket stor utsträckning beroende av operatörens vana och skicklighet.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Av Faktaruta 1 framgår att sjukvårdskostnaden (exklusive utredningskostnad) för att implantera en CRT uppgår till cirka 108 000 kronor.

Kostnader för pacemaker och elektroder har erhållits efter kontakt med företagen Guidant, Medtronic och St Jude

Tabell 3 Publicerade metaanalyser av randomiserade prövningar av CRT jämfört med medicinsk behandling.

Författare År, referens	Antal prövningar	Antal patienter	Resultat (95% CI)		Kommentarer	Bevis- värde*
Rivero-Ayerza et al 2006 [22]	5	2 371	Dödlighet, total:	RR 0,71 (0,57–0,88)		Högt
			Dödlighet, hjärtsvikt:	RR 0,62 (0,46–0,85)		
			Dödlighet, plötslig död:	RR 1,04 (0,73–1,46)		
Freemantle et al 2006 [23]	8	3 380	Dödlighet, total:	OR 0,72 (0,59–0,88)	Även CRT i kombination med ICD och pacing av en kammare ingick	Högt
			Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt:	OR 0,55 (0,44–0,68)		
			Livskvalitet enligt MLHFQ:	–8,0 poäng (–9,55; –6,5)		
			Lyckad insättning av CRT:	86–95%		
Abdulla et al 2006 [24]	8	2 394	Dödlighet, total:	OR 0,72 (0,58–0,89)	Även CRT i kombination med ICD ingick	Högt
			Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt och total dödlighet:	OR 0,60 (0,45–0,80)		
			PVO ₂ :	1,8 ml/kg/min (0,3–3,2)		
			Sex minuters gångtest:	32 m (–0,2–64)		
			NYHA >1 klass:	OR 1,5 (1,3–1,8)		
McAlister et al 2004 [25]	9	3 216	Dödlighet, total:	RR 0,59 (0,35–0,98)	Även CRT i kombination med ICD ingick	Högt
			Dödlighet, kardiell:	RR 0,84 (0,56–1,25)		
			Dödlighet, icke kardiell:	RR 0,90 (0,35–2,35)		
			Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt:	RR 0,65 (0,48–0,88)		
			PVO ₂ :	0,7 ml/kg/min (0,3–1,0)		
			Ökad QRS-bredd:	28 ms (47–9)		
			Sex minuters gångtest:	30 m (18–42 m)		
			NYHA >1 klass:	RR 1,6 (1,3–1,9)		
			Förbättrad livskvalitet enligt MLHFQ:	7,6 poäng (3,8–11,5)		
Bradley et al 2003 [26]	4	1 634	Dödlighet, total:	OR 0,77 (0,51–1,18)	Även CRT i kombination med ICD ingick	Högt
			Dödlighet, hjärtsvikt:	OR 0,49 (0,25–0,93)		
			Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt:	OR 0,71 (0,53–0,96)		

MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; **NYHA** – Definition se sid 2; **OR** = Oddsquotient; **QRS-komplex** = Initialkomplexet i elektrokardiogrammet (EKG) vilket motsvarar hjärtkammarmuskulaturens elektriska retning, normalt 0,07–0,10 sekund; **RR** = Relativ risk

* Metaanalyserna värderades enligt de kriterier för värdering av kvaliteten i systematiska översikter som anges i QUOROM Statement [27].

Medical. Priser för behandling har hämtats från "Prislista från Södra Regionvårdsnämnden" (PrLiSR) och avser Universitetssjukhuset i Lund 2006. Uppgifter om tidsåtgång har hämtats från den berörda litteraturen (Faktaruta 1).

Kostnadseffektivitet

Sex studier avseende CRT:s kostnadseffektivitet har identifierats. En av dessa var publicerad år 2004 [28], tre 2005 [29–31] och två 2006 [32,33]. Den första kalkylen [28] byggde på data som tidigare publicerats i en systematisk översikt [25] omfattande nio randomiserade prövningar (n=3 172). Resultat från CARE-HF-studien förelåg inte vid denna tidpunkt. Av de tre rapporter som publicerades under 2005 (se Tabell 4), grundade sig en på data från COMPANION-studien [30], en på data från CARE-HF-studien [29] och den tredje på uppgifter om effekter av CRT från COMPANION-studien och om medicinsk behandling från en epidemiologisk undersökning [31]. En

av de två beräkningar som publicerades under 2006 var en jämförelse mellan 52 CRT-behandlade patienter och 52 via matchning identifierade liknande patienter utan CRT [32]. Den har inte beaktats i det följande eftersom den inte är prospektivt randomiserad och bygger på ett litet antal patienter med lägre medelålder och lägre dödlighet än vad som var fallet i övriga studier. Den andra beräkningen hade som sitt huvudsyfte att jämföra kostnadseffektiviteten vid enbart CRT med CRT i kombination med implanterbar defibrillator [33]. För att beräkna en potentiell vinst i minskad förekomst av plötslig död (genom ICD) kombinerades data från COMPANION-studien (ICD) med data från CARE-HF-studien (CRT). Kostnadseffektiviteten av CRT befanns överensstämma med tidigare rapporterade resultat [29,30]. Beträffande tillägget av ICD till CRT beräknades merkostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår till 47 909 EUR vid simulering över hela den möjliga återstående livstiden.

Faktaruta 1 Poster (SEK) för beräkning av sjukvårdens kostnader vid implantation och kontroll av CRT.

Genomsnittligt listpris för CRT. Pacemaker och tre elektroder (ledare m m)	60 000
Tillbehörskostnad/förbrukningsmaterial	5 500
Framdukning	2 000
Operationskostnad per minut enligt PrLiSR 160 SEK. Operationstid: 1 tim och 25 min enligt meddelande från Karolinska Universitetssjukhuset	13 600
Två vård dygn à 4 000 SEK enligt PrLiSR	8 000
Två läkarbesök vid pacemakermottagning à 5 000 SEK	10 000
Summa	99 100
Revisioner (andel som behöver (9%) × kostnaden för primäringrepp)	8 900
Totalt	108 000

Utredningskostnader vid övervägande av CRT är inte inkluderade eftersom data angående detta saknades. Utredningen kan i varierande omfattning ha innefattat ekokardiografi (2 000 SEK) alternativt stress-ekokardiografi (7 000 SEK) och kranskärls- och vänsterkammarangiografi (8 000 SEK). Antal hjärtsviktpatienter som utreds för CRT har inte kunnat fastställas.

Samtliga beräkningar är begränsade till direkta kostnader, dvs sådana kostnader som har direkt samband med vårdinsatserna.

Den genomsnittliga merkostnaden per vunnet år av liv uppgår, enligt de två utvärderingar som beräknat denna, till 28 100 USD respektive 43 600 EUR och är högre vid lägre mortalitetsrisk. Som framgår av Tabell 4, där även merkostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) redovisas, är de skattade osäkerhetsintervallen påtagligt vida. Enligt den beräkning som grundar sig på CARE-HF-studien kan merkostnaden per vunnet levnadsår i bästa fall innebära en besparing med 146 200 EUR och i sämsta fall en kostnadsökning med 223 800 EUR per vunnet år av liv.

Diskussion om osäkerheten i de genomförda kostnadsanalyserna

Eftersom det endast finns en studie (CARE-HF) med längre uppföljningstid än ett år går det inte i dagsläget att dra några säkra slutsatser om CRT:s kostnadseffektivitet. En grov tentativ skattning kan emellertid göras. Beräkningen visar att kostnaden för att undvika ett dödsfall (per NNT⁵), baserat på ett 95-procentigt konfidensintervall, kan uppgå till mellan 540 000 ((1/0,20)*108 000) och 1 543 000 kronor ((1/0,07)*108 000) vid 37 månaders uppföljning. I gruppen som behandlades med CRT fick man sammanlagt 93 vunna levnadsår jämfört med kontrollgruppen. Med ovanstående kostnadsdata som bakgrund skulle kostnaden per vunnet levnadsår uppgå till cirka 475 000 kronor. Data för en längre tidshorisont än 37 månader finns i dagsläget inte tillgängliga. I de redovisade

⁵ Number needed to treat, antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt.

Tabell 4 Genomsnittlig merkostnad per vunnet levnadsår respektive per livskvalitetsjusterat levnadsår med CRT jämfört med enbart optimal läkemedelsbehandling enligt fyra hälsoekonomiska utvärderingar.

Författare År, referens	Patient- antal	Andel avlidna inom 12 månader i kontroll- gruppen	Merkostnad per vunnet levnadsår med CRT jämfört med enbart läkemedel		Merkostnad per livskvalitets- justerat levnadsår (QALY) med CRT jämfört med enbart läkemedel	
			Medelvärde	Osäkerhets- intervall	Medelvärde	Osäkerhets- intervall
Nichol et al 2004 [28]	3 172	24,7%	Uppgift saknas	Uppgift saknas	+107 800 USD	+79 800 till +156 500 USD
Feldman et al 2005 [30]	925	19%	+28 100 USD	–90 300 till +201 000 USD	+19 600 USD	–203 800 till +225 000 USD
Calvert et al 2005 [29]	813	12,6%	+43 600 EUR	–146 200 till +223 800 EUR	+19 300 EUR	+5 500 till +45 400 EUR
Banz 2005 [31]	Anges ej	19%	Uppgift saknas	Uppgift saknas	+36 600 EUR	+22 400 till +52 100 EUR

kostnadseffektstudierna (se Tabell 4) har man därför gjort en rad antaganden, dels avseende fortsatta skillnader i överlevnad mellan CRT- och kontrollgrupperna, dels om hur lång tid patienterna förväntades överleva. Vidare har siffrorna justerats för olikheter mellan grupperna vad gäller livskvalitet. De stora variationerna i beräkningarna visar att man gjort mycket olika antaganden samt använt olika underlag vid livskvalitetsjusteringen. Osäkerheten i kunskapsunderlaget är stor, vilket verifieras i en rapport som tagits fram på initiativ av den brittiska utvärderingsorganisationen NICE för att utgöra underlag för slutsatser om CRT [34]. I rapporten beräknades den förväntade merkostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till relativt måttliga 16 598 GBP (cirka 250 000 kronor). Man ansåg dock i rapporten att beräkningsunderlaget var osäkert och fann det märkligt att företagssponsrade studier hade tillämpat QALY-värden som låg mellan 20 och 50 procent högre än vad som ansågs vara rimligt.

Sjukvårdens struktur och organisation

En CRT-implantation kräver betydande erfarenhet och teknisk skicklighet. Eftersom metoden kan vara förenad med allvarliga komplikationer är det önskvärt att verksamheten även i fortsättningen är koncentrerad till centra med hög expertis för såväl pacemaker- som hjärtviktsbehandling.

Etiska aspekter

Kronisk hjärtsvikt har betydande konsekvenser såväl för den drabbade som vederbörandes närstående. Det är därför viktigt att såväl patient som anhöriga får en saklig information om risker med ingreppet, och i vilken grad behandlingen kan komma att påverka tillståndet. En annan aspekt med etiska beröringspunkter är hur patienter väljs ut för behandling med CRT. Då behandlingen är kostsam och förenad med vissa risker är det viktigt att patientens allmänna hälsotillstånd och förväntade livslängd noga övervägs.

Användning av metoden i Sverige

Implantation av CRT sker för närvarande vid 15 centra i landet. I Sverige har hittills cirka 500 personer behandlats med CRT.

Pågående studier

För närvarande pågår två randomiserade studier avseende effekterna av CRT hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion men med enbart lindriga eller inga symtom (NYHA I–II) [35,36].

I den pågående BIOPACE-studien utvärderas om CRT jämfört med konventionell kammar pacing leder till förbättrad överlevnad hos patienter med traditionell indikation för pacemakerbehandling och i behov av kammarstimulering.

Även om några relativt små studier talar för att behandlingsnyttan av CRT är större om mekaniska, ekokardiografiskt inhämtade kriterier används än enbart QRS-bredd, saknas en enhetlig uppfattning om vilka selektionskriterier som bör användas. I PROSPECT-studien utvärderas vilka, av en mängd olika ekokardiografiska och dopplertechniska mått på vänsterkamarasynkroni, som bäst relaterar till klinisk behandlingsnytta. Det är även troligt att behandlingsmetoden CRT kommer att kombineras med teknologi som mäter volymbelastning såsom toraximpedans eller centrala hjärtryck för att optimera såväl CRT- som läkemedelsbehandling och därmed ytterligare förbättra patientens tillstånd.

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed och Cochrane Library t o m 2006. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 5. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Tabell 5 Sökstrategi: effekter av biventrikulär pacemaker samt ekonomiska aspekter.

PubMed 1950–2006		
Biventrikular pacing (TW)	AND	Randomized controlled trials (PT)
Resynchronisation (TW)		
Limits		Entrez date from 2003/04/03
OR		
Biventrikular pacing (TW)		
Resynchronisation (TW)		
OR		
Biventrikular pacing (TW)	AND	Costs and cost analysis / economics
Resynchronisation (TW)		Cost effectiveness (TW)
		Cost (TW)
		Costs (TW)
Cochrane library 2006		
"biventricular pacing" (TI, AB, KW)	OR	resynchronisation (TI, AB, KW)
Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. / = subheading; TW = text word; PT = publication type; TI = title; AB = abstract; KW = keywords		

Bindningar och jäv

Sakkunnig och granskare har inte uppgivit att de har bindningar och jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

Referenser

1. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):1417-23.
2. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95(12):2660-7.
3. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):217-23.
4. Xiao HB, Roy C, Gibson DG. Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy: evidence for bilateral bundle branch block. *Br Heart J* 1994;72(2):167-74.
5. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B et al; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-94.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2109-16.
7. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA et al; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110(18):2864-8.
8. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, Ohlson LO, Tibblin G, Welin L et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10(7):647-56.
9. Schaefelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25(4):300-7.
10. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(6):447-55.
11. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
12. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-80.
13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
14. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23(22):1780-7.
15. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):2026-33.
16. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(8):1454-9.
17. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):111-8.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50.
19. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49.
20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27(16):1928-32.
21. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):734-43.
22. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27(22):2682-8.
23. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8(4):433-40.
24. Abdulla J, Haarbo J, Kober L, Torp-Pedersen C. Impact of implantable defibrillators and resynchronization therapy on outcome in patients with left ventricular dysfunction – a meta-analysis. *Cardiology* 2006;106(4):249-55.
25. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141(5):381-90.
26. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289(6):730-40.
27. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
28. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141(5):343-51.
29. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC et al; CARE-HF investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005;26(24):2681-8.
30. Feldman AM, de Lissvooy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(12):2311-21.

31. Banz K; Eucomed CRT Steering Committee. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure – a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005;8(2):128-39.
32. Heerey A, Lauer M, Alsolaiman F, Czerr J, James K. Cost effectiveness of biventricular pacemakers in heart failure patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(2):129-37.
33. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007;28(1):42-51.
34. Anderson R, Fox M, Dean J, Mealing S, Price A et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: a systematic review and economic model. Manuscript, 7th September 2006. Report commissioned by NHS R&D HTA Programme.
35. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC; REVERSE Study Group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure – the RESynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J* 2006;151(2):288-94.
36. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(4 Suppl):34-43.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2007-01. ISSN 1652-7151.
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU Alert
Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef och Projektledare
Bengt Brorsson, Projektledare
Elin Kullerstrand, Projektassistent
Karin Rydin, Utredare och Projektledare
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Utredare och Projektledare

Alerträdet

Lars Rydén, Ordförande, Professor emeritus, Kardiologi
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin