

Implanterbar defibrillator

SBU ALERT-RAPPORT NR 2006-06 • 2006-09-27 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

METOD OCH MÅLGRUPP Rubbningar i hjärtats rytm, så kallade arytmier, är vanliga. Många av dem är ofarliga (t ex extraslag) medan andra, såsom kammartakykardi och kammarflimmer, är av mycket allvarlig natur och kan leda till plötslig död. Med hjälp av en implanterbar defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) sker en kontinuerlig övervakning av hjärtrytmen i syfte att upptäcka och behandla allvarliga rytmrubbningar i hjärtats kammare. Behandling med implanterbar defibrillator kan dels vara aktuell för patienter som redan haft en symtomgivande kammararytmi (hjärtstillestånd) eller som har livshotande kammararytmier i förening med nedsatt vänsterkammarmfunktion och/eller svimning. Syftet med den implanterbara defibrillatoren är då att förhindra ett återfall, dvs behandlingen sker i *sekundärpreventivt syfte*, vilket hittills varit det vanligaste användningsområdet för metoden i Sverige. Behandlingen kan även ske i *primärpreventivt syfte*. Detta gäller för patienter med ökad risk för livshotande kammararytmier, t ex efter en hjärtinfarkt eller vid hjärtsvikt och kraftigt nedsatt vänsterkammarmfunktion, men som ännu inte uppvisat allvarliga rytmrubbningar. Vidare bör den förväntade överlevnaden med ICD-behandling uppgå till minst cirka två år.

Det saknas uppgifter för att exakt kunna beräkna antalet patienter som kan tänkas bli föremål för behandling med ICD framöver. Med dagens praxis som bakgrund uppgår målgruppen för behandling med ICD i sekundärpreventivt syfte till cirka 400–500 patienter per år (4,4–5,6 per 100 000 invånare). Storleken på målgruppen för behandling med ICD i primärpreventivt syfte är svår att beräkna, eftersom indikationen för behandling både handlar om att bedöma ökad risk för kammararytmier och att väga in hur lång förväntad överlevnad patienten har. En grov uppskattning skulle kunna vara att det rör sig om 1 000–1 500 patienter per år (11,1–16,7 per 100 000 invånare).

FRÅGESTÄLLNING Vilken effekt på överlevnaden har behandling med implanterbar defibrillator vid användning i sekundär- respektive primärpreventivt syfte och vilka kostnader är detta förenat med? Denna utvärdering utgör en uppdatering av den rapport som publicerades 2003-02-19.

PATIENTNYTTA I tre randomiserade kontrollerade studier, omfattande närmare 2 000 patienter, har behandling med ICD i sekundärpreventivt syfte jämförts med läkemedel. En sammanläggning av studiernas resultat visade att dödligheten i gruppen som fått ICD var 8,8 procent jämfört med 12,3 procent i läkeme-

delsgruppen. Detta innebar att 29 patienter behövde behandlas med ICD under ett år för att ett dödsfall skulle kunna undvikas.

Tio randomiserade studier av implanterbar defibrillator vid primärpreventiv behandling, omfattande drygt 8 600 patienter, har identifierats. Fyra av dessa studier avsåg behandling efter hjärtinfarkt, en avsåg behandling i samband med kranskärlskirurgi och i fem gjordes en utvärdering av ICD-behandling vid hjärtsvikt. I en metaanalys har en sammanvägning av resultat från studier av ICD i primärpreventivt syfte gjorts. Denna visade att mortaliteten var 8 procent lägre i gruppen som fått ICD-behandling. Till riskerna med ICD-behandling hör perioperativ död, infektioner, tromboemboliska komplikationer, hjärtperforation samt att defibrillatoren feltolkar hjärtfrekvensen, vilket kan ge upphov till inadekvata chocker.

ETISKA ASPEKTER Patienter med ökad risk för plötslig död är naturligtvis oroliga för sin situation. Det är viktigt att patienterna får en saklig och korrekt information som anpassas för varje enskild individs behov. Idag finns det på de flesta sjukhus där behandling med ICD utförs också lokala stödgrupper för dessa patienter.

EKONOMISKA ASPEKTER En ICD kostar 90 000–180 000 kronor. Därtill kommer kostnad för operationen och vård i samband med denna samt återbesök, vilket sammanlagt uppgår till cirka 40 000 kronor. Kostnaden per vunnet levnadsår vid sekundärprevention med ICD har i studier beräknats till mellan 500 000 och 1,8 miljoner kronor. Analyser av kostnadseffektiviteten av ICD-behandling i primärpreventivt syfte hos patienter som haft hjärtinfarkt har visat att kostnaden per vunnet levnadsår ligger i storleksordningen 200 000–800 000 kronor. Vid primärprevention hos patienter med hjärtsvikt ligger kostnaden per vunnet levnadsår på cirka 400 000–800 000 kronor. Eftersom investeringskostnaden uppstår vid implantationen beror kostnadseffektiviteten på överlevnadstiden hos de patienter som svarar på behandlingen.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att behandling med ICD i sekundärpreventivt syfte leder till minskad dödlighet (Evidensstyrka 1)*. Det finns måttligt starkt vetenskapligt stöd för att behandling med ICD i primärpreventivt syfte leder till minskad dödlighet (Evidensstyrka 2)*.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag 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.

Implanterbar defibrillator

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

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

Rapporten är granskad av:

- **Mårten Rosenqvist**, professor, överläkare, Kardiologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

Problembeskrivning

Rubbningar i hjärtats rytm, så kallade arytmier, är vanliga. Många arytmier är ofarliga (t ex extraslag) medan andra, såsom kammartakykardi och kammarflimmer, är av mycket allvarlig natur och kan leda till plötslig död. Medan extraslag kan drabba människor med helt normal hjärtfunktion uppträder de allvarliga formerna av arytmier i första hand hos patienter med hjärtsjukdom. Rytmstabiliserande läkemedel (antiarytmika) har traditionellt använts för att behandla dessa tillstånd. Dessa har emellertid flera olägenheter. Till exempel reducerar vissa antiarytmika den redan nedsatta hjärtkammarmfunktionen, vilket kan leda till hjärtsvikt. En annan allvarlig biverkan är att antiarytmika istället för att förhindra kammartakykardi och flimmer kan utlösa sådana arytmier. Behandling med antiarytmika är därför inte alltid effektiv och dessutom svårstyrd. Som en alternativ behandling har man sedan början av 1980-talet kunnat operera in en så kallad defibrillator (ICD, Implantable Cardioverter Defibrillator). Defibrillatorns huvudsakliga funktion är att upptäcka och behandla allvarliga störningar i hjärtats rytm. Den påverkar inte den underliggande hjärtsjukdomen. Till en början skedde detta huvudsakligen för att förhindra återfall hos patienter som utvecklat livshotande kammararytmi, så kallad *sekundärpreventiv behandling*. Implanterbara ICD har även prövats i *primärpreventivt syfte*, dvs för att minska risken för att livshotande kammararytmier ska uppkomma efter t ex en hjärtinfarkt eller hos patienter med hjärtsvikt och kraftigt nedsatt vänsterkammarmfunktion men som ännu inte uppvisat allvarliga rytmrubbningar. Eftersom ett stort antal patienter befinner sig i en sådan situation och implanterbara defibrillatorer är dyra skulle ett omfattande bruk av denna behandlingsteknik medföra stora behandlingskostnader, vilket understryker betydelsen av att noga kartlägga exakt vilka patientgrupper som skulle kunna ha nytta av denna behandling.

Biventrikulär pacing är en annan behandlingsmetod som i vissa fall kan användas för samma patientgrupp (vissa patienter med hjärtsvikt) som kan komma ifråga för ICD.

Rent tekniskt kan dessa två metoder kombineras i en gemensam utrustning. Biventrikulär pacing behandlas dock inte i denna rapport. Detta ämne har varit föremål för en särskild utvärdering som redovisats i en SBU Alert-rapport med titeln "Pacemaker för synkronisering av hjärtkammrarnas rytm vid kronisk hjärtsvikt".

Frågeställning

Vilken effekt på överlevnaden har behandling med implanterbar defibrillator vid användning i sekundärpreventivt respektive primärpreventivt syfte och vilka kostnader är detta förenat med? Denna utvärdering utgör en uppdatering av den rapport som publicerades 2003-02-19.

Beskrivning av metoden

Defibrillatorsystemet består av en generator dosa och en eller flera elektroder. Elektroden läggs in via en ven i höger kammare och ibland även i höger förmak. De ansluts till defibrillator dosan som vanligen opereras in under huden på vänster sida. Dosan väger cirka 50–60 gram och mäter cirka 50 x 60 x 15 millimeter.

De flesta kammartakykardier (en rytmstörning som ofta föregår kammarflimmer) kan brytas med hjälp av elektriska impulser som patienten inte känner av. Ibland, och alltid vid utvecklat kammarflimmer, behöver även elektriska chocker avges för att normalisera rytmen. Dessa kan upplevas smärtsamma och obehagliga av patienten. En ICD kan även fungera som en pacemaker, dvs stimulera hjärtat att slå i en förutbestämd frekvens om patientens egen rytm skulle bli för långsam.

Innan en ICD opereras in krävs vanligtvis en kranskärls-utredning samt en bedömning av vänsterkammarmfunktionen. Operationen tar 1–3 timmar och patienten sövs i allmänhet endast då dosans defibrillerande förmåga testas. Vårdtiden efter en operation varierar mellan ett och tre dygn.

Efter operationen kontrolleras defibrillatorn en till två gånger per år med en icke-invasiv, telemetribaserad teknik. Denna möjliggör avläsning av den information om defibrillatorns funktionstillstånd och antal och orsak till avgivna defibrilleringar, som lagrats i dosan sedan föregående kontroll. Vid behov kan dosans inställningar justeras. Dosan har en beräknad livslängd om 5–11 år beroende på hur ofta den avger elektriska impulser och chocker samt vilken prestanda defibrillatorn har. Efter denna tid måste den bytas ut. Elektroden har längre livslängd och kan därför behållas under längre tidsperioder.

Målgrupp

Behandling med ICD kan göras i antingen sekundärpreventivt eller primärpreventivt syfte.

Målgrupp för sekundärpreventiv behandling är:

- Patienter med livshotande kammararytmier i förening med nedsatt funktion av vänster kammare och/eller svimning.
- Patienter som har överlevt en symtomgivande kammararytmi (hjärtstillestånd) utan att utredning påvisat en med andra medel behandlingsbar orsak till arytmien.
- Patienter med god funktion i vänster kammare hos vilka läkemedelsbehandling av kammararytmier visat sig ineffektiv.

Målgrupp för primärpreventiv ICD-behandling är:

- Patienter med ökad risk för kammararytmier pga nedsatt vänsterkammarfunktion, oftast pga kranskärlssjukdom och hjärtinfarkt men även av annan genes, t ex primär kardiomyopati. Vidare bör den förväntade överlevnaden med ICD-behandling uppgå till minst cirka två år.

Det saknas uppgifter för att exakt kunna beräkna antalet patienter som kan tänkas bli föremål för behandling med ICD. Med dagens praxis som bakgrund uppgår målgruppen för behandling med ICD i sekundärpreventivt syfte till cirka 400–500 patienter per år (4,4–5,6 per 100 000 invånare). Storleken på målgruppen för behandling med ICD i primärpreventivt syfte är svår att beräkna, eftersom indikationen för behandling både handlar om att bedöma ökad risk för kammararytmier och att väga in hur lång förväntad överlevnad patienten har. En grov uppskattning skulle kunna vara att det rör sig om 1 000–1 500 patienter om året (11,1–16,7 per 100 000 invånare).

Antalet patienter som behandlas med implanterbara defibrillatorer är relativt lågt i Sverige jämfört med behandlingssituationen i flera andra länder. År 2005 implanterades 464 nya ICD och 146 byten genomfördes, enligt Swedish ICD/Pacemaker register. Detta indikerar att man i Sverige haft en avvaktande inställning till den aktuella behandlingsformen. Mot bakgrund av den dokumentation som tillkommit är en ökning av implantationsfrekvensen att förvänta.

Relation till andra metoder

ICD-behandling i sekundärpreventivt syfte används som ett komplement eller alternativ till läkemedelsbehandling med antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol och andra betablockerare) eller övrig icke-medikamentell behandling (arytmikirurgi eller radiofrekvensablation). Behandling med ICD i primärpreventivt syfte används som komplement till ACE-hämmare, betablockerare, angiotensinreceptorblockerare och aldosteronantagonister vid nedsatt vänsterkammarfunktion.

Patientnytta

Hälsoeffekter

Sekundärpreventiv behandling med ICD

Tre prospektiva randomiserade multicenterstudier har identifierats, där ICD jämförts med läkemedelsbehandling hos patienter som överlevt hjärtstillestånd efter kammararytmier i förening med svimning och/eller nedsatt vänsterkammarfunktion (se Tabell 1). De tre studierna har även slagits samman i en metaanalys.

I en multicenterstudie (AVID) randomiserades 1 016 patienter, som överlevt en kammarflimmerattack eller hade kammartakykardi, till ICD-behandling (n=507) eller antiarytmiläkemedel (n=509). Vid uppföljning efter i genomsnitt 18 månader hade 16 procent avlidit i ICD-gruppen jämfört med 24 procent i läkemedelsgruppen. [1]

I en studie (CIDS) randomiserades 659 patienter från motsvarande diagnosgrupper till behandling med ICD (n=328) eller antiarytmiläkemedel (n=331). Resultaten tydde på en minskad dödlighet i gruppen som behandlats med ICD, men skillnaden var inte statistiskt säkerställd. [2]

I en studie (CASH) randomiserades 288 patienter, som överlevt hjärtstillestånd pga kammararytmi, till behandling med ICD (n=99) eller ett av två antiarytmiläkemedel (n=189). Resultaten tydde på att behandling med ICD var förknippad med en reduktion av dödligheten. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. [3]

Metaanalys av sekundärpreventiva studier

En metaanalys av de tre ovan beskrivna studierna visade att bland de patienter som fått behandling med ICD minskade den absoluta dödligheten från 12,3 till 8,8 procent, vilket motsvarande en relativ riskreduktion på 28 procent. Detta innebar att 29 patienter behövde behandlas med ICD för att ett dödsfall skulle kunna undvikas. [4]

Primärprevention efter hjärtinfarkt

Fyra randomiserade kontrollerade studier av ICD-behandling av patienter med uttalat nedsatt vänsterkammarfunktion efter en hjärtinfarkt har identifierats (se Tabell 2).

En studie (MADIT) omfattade 196 patienter som randomiserades till behandling med ICD (n=95) eller amiodaron (n=101). Efter en medeluppföljningstid på 27 månader var mortaliteten 16 procent i ICD-gruppen och 39 procent i läkemedelsgruppen, en statistiskt signifikant skillnad. [5]

I den randomiserade studien MADIT-II inkluderades 1 232 patienter som haft en hjärtinfarkt och med en ejektionsfraktion (EF) <30 procent. Hos majoriteten (>85 procent) av patienterna hade hjärtinfarkten inträffat >6 månader före inklusion i studien. En majoritet av patienterna i båda grupperna behandlades med ACE-hämmare, betablockerare samt lipidsänkande medel. Efter en genomsnittlig

Tabell 1 Sekundär prevention med ICD jämfört med läkemedel.

Författare År, referens	Studiedesign	Studie- grupper	Resultat	Kommentarer	Bevis- värde
AVID Inga författare listade 1997, [1]	RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter med livshotande arytm eller bestående kammartakykardi + nedsatt vänsterkammarmfunktion <i>Hypotes:</i> Ingen skillnad i dödlighet mellan ICD-gruppen och antiarytmika-gruppen	I: 507 (ICD) K: 509 (amiodaron ev + betablockad) <u>Bortfall</u> 3 pat totalt	<i>Total dödlighet efter i genomsnitt 12 mån</i> I: 56 (11%) K: 92 (18%) <i>efter i genomsnitt 18 mån</i> I: 80 (16%) K: 122 (24%) Få (5,7%) allvarliga komplikationer till ICD	Studien stoppad i förtid på rekommendation av studiens oberoende säkerhetskommitté pga den lägre mortaliteten i ICD-gruppen	Högt
CIDS Connolly et al 2000, [2]	RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter med livshotande arytm eller bestående kammartakykardi + nedsatt vänsterkammarmfunktion <i>Hypotes:</i> Relativ reduktion i total dödlighet med ICD om 33% jämfört med amiodaron	I: 328 (ICD) K: 331 (amiodaron) <u>Bortfall</u> Uppgift saknas	<i>Total dödlighet under 2,9–3,0 år</i> I: 83 (8%) K: 98 (10%) Ej statistiskt signifikanta resultat Få (7,6%) allvarliga komplikationer till ICD	Studiedesign ändrad under studiens gång	Medel-högt
CASH Kuck et al 2000, [3]	RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter som överlevt hjärtstillestånd utlöst av kammartakyarytm <i>Hypotes:</i> ICD bättre än och i sämsta fall lika effektivt som läkemedel Beräknad tvåårsdödlighet ca 38% med läkemedel	I: 99 (ICD) K: 189 (amiodaron: 92, metoprolol: 97) <u>Bortfall</u> Inget	<i>Total dödlighet efter i genomsnitt 57 mån</i> I: 36 (36%) K: 83 (44%) Ej statistiskt signifikant resultat <u>Överlevnad fri från plötslig död</u> 61% högre i ICD-gruppen (0,42, 95% övre CI 0,72; p=0,005)	Den totala dödligheten i K var 20%, vilket gjorde studiens styrka att testa huvudhypotesen för låg. Frånvaro av statistiskt säker skillnad till ICD:s fördel kan röra sig om ett typ II-fel	Lågt
Metaanalys Connolly et al 2000, [4]	Inkluderade patienter från AVID, CIDS och CASH. Analysen, en jämförelse mellan ICD och amiodaron, planerades innan studierna var slutförda mot bakgrunden att liknande intervention undersöktes på likartade patienter Enskilda patientdata från varje studie insamlade enligt i förväg fastställd norm. Analyser utfördes på denna databas	I: 934 (ICD) K: 932 (amiodaron) <u>Bortfall</u> Inget	Den årliga dödligheten minskade från 12,3% med amiodaron till 8,8% med ICD, dvs en minskning i absolut dödlighet om 3,5 procentenheter. Detta innebär att man, för att rädda ett liv/år, behöver implantera 29 ICD Hazard ratio för total död under i genomsnitt 2,3±1,9 år med ICD jämfört med amiodaron beräknades till 0,73 (95% CI 0,60–0,87; p<0,001) Motsvarande hazard ratio för plötslig död var 0,49 (95% CI 0,36–0,67; p<0,001) Man noterade två signifikanta interaktioner: 1. Nyttan av ICD störst vid en LVEF >35% 2. "Nya" ICD med endokardiella elektroder bättre än "äldre" epikardiella	En analys av heterogenitet studierna emellan kunde inte påvisa någon sådan (p=0,306), dvs alla de tre studiernas resultat pekade i samma riktning	Högt

I = Interventionsgrupp (ICD); K = Kontrollgrupp (antiarytmiskt läkemedel)

Tabell 2 Primär prevention med ICD efter hjärtinfarkt.

Författare År, referens	Studiedesign	Studie- grupper	Resultat	Kommentarer	Bevis- värde
MADIT-I Moss et al 1996, [5]	Multicenter RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter med tidigare Q-vågsinfarkt >3 veckor innan studien + asymtomatisk kammartakykardi + nedsatt vänsterkammarmfunktion (NYHA I–III och LVEF <35%) + inducerbar kammararytmi vid elektrofysiologiskt test <i>Hypotes:</i> Defibrillator ger lägre dödlighet än antiarytmika	I: 95 (ICD) K: 101 (antiarytmika enligt ansvarig läkare) <u>Bortfall</u> I: 3 pat K: 2 pat	<u>Total dödlighet efter en medelupp-följningstid om 27 mån</u> I: 15 (16%) K: 39 (39%) Hazard ratio I vs K 0,69 (95% CI 0,51–0,93; p<0,016) Liknande effekt uppmättes i ett antal undergrupper (ålder, kön, NYHA-klass, QRS-bredd) Få allvarliga bieffekter i ICD-gruppen	Studien bröts enligt förutbestämda regler när antal dödsfall var fler i kontrollgruppen Konsekutiviteten i materialet osäker liksom ur vilken population patienterna kom	Medel- högt
MADIT-II Moss et al 2002, [6]	Multicenter RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter med tidigare hjärtinfarkt >1 månad före studien + nedsatt vänsterkammarmfunktion (NYHA I–III och LVEF <30%) <i>Hypotes:</i> ICD ger lägre dödlighet än antiarytmika	I: 742 (ICD) K: 490 (antiarytmika enligt ansvarig läkare) Randomisering 3:2 till I:K <u>Bortfall</u> I: 2 pat K: 1 pat	<u>Total dödlighet efter en medelupp-följningstid om 20 mån</u> I: 105 (14%) K: 97 (20%) Hazard ratio I vs K 0,69 (95% CI 0,51–0,93; p<0,016) Liknande effekt uppmättes i ett antal undergrupper (ålder, kön, NYHA-klass, QRS-bredd) Få allvarliga bieffekter i ICD-gruppen	Studien bröts enligt förutbestämda regler när antal dödsfall var fler i kontrollgruppen	Högt
MUSST Buxton et al 1999, [7]	Multicenter RCT med öppen bedömning av plötslig död hos patienter med koronarsjukdom + LVEF <40% + episoder av kammartakykardi. Aktiv elektrofysiologisk utredning/ behandling antingen med ICD eller med antiarytmiläkemedel jämfördes med konservativ behandling <i>Hypotes:</i> Elektrofysiologiskt styrd antiarytmikabehandling reducerar risken för plötslig död mer än ingen antiarytmisk terapi	I: 351 (varav 158 behandlade med läkemedel och 161 med ICD) K: 353 (konservativ behandling) <u>Bortfall</u> 4 pat totalt	<u>Total dödlighet efter en genomsnittlig uppföljningstid om 5 år</u> I: 147 (42%) K: 169 (48%) <u>Dödlighet i hjärtstillestånd/arytmi efter 2 resp 5 år</u> I: 12% resp 25% K: 18% resp 32%	Studien är komplex med mycket speciella urvalskriterier Fynden med den stora vinsten bland ICD-behandlade är intressant men även om den kvarstår efter justering härrör den från en icke från början specificerad patientgrupp	Lågt
DINAMIT Hohnloser et al 2004, [8]	Multicenter RCT med blindad bedömning av total resp arytmidöd hos patienter med hjärtinfarkt (6–40 dagar innan studien) + nedsatt vänsterkammarmfunktion (LVEF <35%) + nedsatt autonom hjärtfunktion <i>Målsättning:</i> Att undersöka om ICD minskar dödligheten efter infarkt hos patienter med betydande risk för kammararytmi	I: 332 (ICD) K: 342 (konventionell behandling) Alla patienter intensivt behandlade enligt gängse standard inklusive antiarytmiska läkemedel <u>Bortfall</u> K: 4 pat	<u>Total dödlighet efter en genomsnittlig uppföljningstid om 30 mån</u> I: 62 (19%) K: 58 (17%) Hazard ratio 1,08 (95% CI 0,76–1,55; p=0,66) <u>Arytmidöd fördelades</u> I: 12 (4%) K: 29 (8%) Få (7,5%) allvarliga bieffekter av ICD-implantationen	ICD förhindrade plötsliga dödsfall men i denna svårt sjuka patientgrupp motverkades det gynnsamma resultatet av dödlighet av annan orsak, mestadels kardiovaskulär En sannolikt viktig skillnad mellan denna och andra studier är den korta tiden efter infarkten samt att autonom dysfunktion lagts till som ytterligare riskkriterium	Högt

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp

uppföljningstid av 20 månader var mortaliteten 14 procent i ICD-gruppen och 20 procent i den konventionellt behandlade gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. [6]

I en randomiserad studie (MUSTT) ingick 704 patienter med ischemisk hjärtsjukdom och ökad risk för plötslig död pga EF <40 procent samt icke-ihållande vänsterkammartakykardi (VT). Studien jämförde konservativ behandling (kontrollgrupp) med aktiv elektrofysiologisk utredning/behandling, antingen med ICD eller med antiarytmiläkemedel (interventionsgrupp). I gruppen som fick aktiv behandling hade 42 procent avlidit vid en genomsnittlig uppföljningstid om fem år (median = 39 månader) jämfört med 48 procent i kontrollgruppen (p=0,06). Den högre överlevnaden i interventionsgruppen kunde helt tillskrivas den lägre mortaliteten (24 procent) bland de patienter som behandlades med ICD. [7]

I DINAMIT-studien randomiserades 674 patienter som nyligen haft en hjärtinfarkt (6–40 dagar före inklusion), med EF <35 procent och en nedsatt autonom funktion till konventionell behandling (n=342) eller ICD (n=332). Efter en medeluppföljningstid på 30 månader hade 62 patienter i ICD-gruppen och 58 i kontrollgruppen avlidit, vilket var en icke statistiskt signifikant skillnad. [8]

Primärprevention i samband med by-pass-kirurgi

I en studie (CABG Patch Trial Investigators, se Tabell 3) ingick 900 patienter som genomgått by-pass-operation och som hade ökad risk för plötslig död pga hjärtsjukdom och nedsatt vänsterkammarfunktion. Patienterna randomiserades antingen till standardbehandling efter by-pass-operation (n=454) eller till att även få en ICD inopererad (n=446). Vid uppföljning efter i genomsnitt 36 månader hade lika många i de båda grupperna avlidit. [9]

Primärprevention vid hjärtsvikt (se Tabell 4)

I en primärpreventiv studie (CAT) inkluderades patienter med en nyligen (<9 månader) diagnostiserad icke-ischemisk dilaterad kardiomyopati (CMP) med EF <30 procent. 104 patienter randomiserades till standardterapi (n=54) eller standardterapi + ICD (n=50). Efter ett år hade sex patienter avlidit, två i kontrollgruppen och fyra i ICD-gruppen, vilket var en icke statistiskt signifikant skillnad. [10]

I AMIOVIRT-studien jämfördes amiodaron med ICD hos 103 patienter med icke-ischemisk dilaterad CMP med EF <30 procent och icke-ihållande kammartakykardi. Man fann ingen skillnad i mortalitet (12 respektive 13 procent) mellan grupperna efter tre år. [11]

I DEFINITE-studien inkluderades 458 patienter med hjärtsvikt på basen av icke-ischemisk dilaterad CMP och en EF <36 procent samt icke-ihållande VT. 229 patienter randomiserades till standardterapi och 229 patienter till standardterapi samt ICD. Efter en uppföljningstid på 29 månader hade 40 patienter i kontrollgruppen och 28 i ICD-gruppen avlidit. Skillnaden var ej statistiskt signifikant (p=0,08) motsvarande en dödlighet efter två år om 14,1 procent respektive 7,9 procent. [12]

I en studie (COMPANION) av patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kardiomyopati samt intraventrikulärt ledningshinder med QRS-bredd >120 millisekunder randomiserades 1 520 patienter till konventionell sviktbehandling med tillägg av enbart biventrikulär pacemaker respektive biventrikulär pacemaker i kombination med ICD. 595 patienter utrustades med en ICD. Efter en medeluppföljningstid av 16 månader hade 105 patienter (17,6 procent) avlidit i denna grupp medan motsvarande proportion i kontrollgruppen var 77 (25,0 procent; p=0,06). [13]

Tabell 3 Primär prevention med ICD efter by-pass-kirurgi.

Författare År, referens	Studiedesign	Studiegrupper	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
Bigger et al 1997, [9]	Multicenter RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos CABG-patienter med hög risk för plötslig död identifierade som de med nedsatt vänsterkammarfunktion (LVEF <36%) och patologiskt signalmedelvärdesbildat EKG <i>Hypotes:</i> Profylaktisk ICD minskar risken för total dödlighet	I: 446 (ICD + standardbehandling) K: 454 (standardbehandling) Randomisering skedde efter CABG och bara om ICD kunde implanteras utan ökad operationsrisk <i>Bortfall</i> Inget	<i>Total dödlighet efter en medeluppföljningstid om 32 mån</i> I: 101 (23%) K: 95 (21%) Ej signifikant skillnad Skillnaden förblev insignifikant även efter justering för ett antal förutbestämda variabler	Styrkan i denna studie gör det osannolikt att man underskattat en verklig effekt av ICD Skillnaden mellan denna och andra, för ICD positiva studier, antogs kunna bero av ett par faktorer: 1. Urvalskriterier var i andra studier dokumenterad kammararytmi, dvs att man studerade patienter med dokumenterat hög arytmirisk. I den aktuella studien var risken mindre och därmed minskade förutsättningen att skydda mot arytmi 2. CABG är en effektiv metod att behandla myokardiell ischemi och genomfördes på alla patienter i denna men få i andra studier	Medelhögt

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp

I en randomiserad studie (SCD-HeFT) inkluderades 2 521 patienter med hjärtsvikt i funktionsklass NYHA II–III och EF <35 procent. Orsaken till svikten var ischemisk i 52 procent av fallen och icke-ischemisk i 48 procent. Samtliga patienter fick konventionell hjärtsviktbehandling. I tillägg till denna randomiserades de till placebo (n=847), amiodaron (n=845) eller ICD (n=829). Efter en genomsnittlig uppföljningstid av fem år hade 244 (29 procent), 240 (28 procent) samt 182 (22 procent) patienter i respektive grupp avlidit. Detta motsvarar en absolut riskreduktion på 7,2 procent (relativ reduktion 23 procent) i den ICD-behandlade gruppen jämfört med placebogruppen (p<0,007). [14]

Metaanalys av primärpreventiva studier

I den metaanalys som redovisas i Tabell 5 visades att ICD-behandling erbjuder en mortalitetsvinst av cirka 8 procent och att denna tycks vara oberoende av orsaken till den nedsatta kammarfunktionen [15].

Komplikationer och biverkningar

Den perioperativa mortaliteten beräknas till mindre än 1 procent med nuvarande implantationsteknik. Övriga operationsrelaterade komplikationer uppträder vid 10–20 procent av ingreppen och omfattar i första hand dislocering (som förskjutits ur sitt läge) av elektroder, infektioner, sårrelaterade komplikationer, tromboemboliska komplikationer samt hjärt- eller lungperforering [16].

Tabell 4 Primär prevention med ICD i samband med hjärtsvikt.

Författare År, referens	Studiedesign	Studie- grupper	Resultat	Kommentarer	Bevis- värde
CAT Bänsch et al 2002, [10]	Multicenter RCT med öppen bedömning av total dödlighet hos patienter med dilaterad kardiomyopati (NYHA II–III och LVEF <30%) utan betydelsefulla kranskärlförträngningar och utan symtomgivande kammararytmi <i>Hypotes:</i> Defibrillator ger en minskad ettårsdödlighet jämfört med den i en kontrollgrupp utan ICD	I: 50 (ICD + standardbehandling) K: 54 (endast standardbehandling) <u>Bortfall</u> Inget	<u>Total dödlighet efter 1 år</u> I: 4 (8%) K: 2 (4%) Förlängd uppföljning visade en kumulativ dödlighet om 92%, 80% och 73% i I jämfört med 93%, 80% och 68% i K (p=0,554)	Mortaliteten klart lägre än den förmodade, 30% efter ett år, varför studien avbröts i förtid Man lade till en ursprungligen inte planerad förlängd uppföljning via intervjuer med studieansvariga	Lågt
AMIOVIRT Strickberger et al 2003, [11]	Multicenter RCT med blindad bedömning av total- och arytmidödlighet hos patienter med icke-ischemisk kardiomyopati (NYHA I–III och LVEF <35%) samt asymtomatisk kammartakykardi <i>Målsättning:</i> Jämföra dödlighet efter behandling med defibrillator (ICD) och amiodaron	I: 51 (ICD) K: 52 (amiodaron) <u>Bortfall</u> Inget	<u>Total dödlighet efter 1 år</u> I: 2 (4%) K: 5 (10%) <u>efter 3 år</u> I: 6 (12%) K: 7 (13%)	Mortaliteten klart lägre än den förmodade varför studien avbröts i förtid	Medelhögt
DEFINITE Kadish et al 2004, [12]	Multicenter RCT med blind värdering av total- och arytmidödlighet hos patienter med icke-ischemisk kardiomyopati (NYHA I–III och LVEF <36%) samt asymtomatisk kammartakykardi <i>Hypotes:</i> ICD reducerar dödligheten utöver vad man når med standardbehandling	I: 229 (ICD + standardterapi) K: 229 (standardterapi) <u>Bortfall</u> Inget	<u>Total dödlighet efter i genomsnitt 29 mån</u> I: 28 (12%) K: 40 (17%) Skillnaden ej statistiskt signifikant Hazard ratio 0,65 (95% CI 0,40–1,06; p=0,08)	Studien utvidgades från ursprunglig plan att rekrytera 56 dödsfall till 68 för att tillåta tvärsidigt statistiskt test När studien designades antogs att förekomsten av plötsliga dödsfall skulle bli högre än det faktiska utfallet. Detta antogs bero på frekvent utnyttjande av ACE-hämmare och betablockad	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4 Fortsättning.

Författare År, referens	Studiedesign	Studie- grupper	Resultat	Kommentarer	Bevis- värde
COMPANION Bristow et al 2004, [13]	Multicenter RCT Patienter med ischemisk eller icke-ischemisk, svår hjärtsvikt (NYHA III–IV; LVEF <35%) samt QRS-bredd >120 millisekunder ingick <i>Hypotes:</i> Profylaktisk behandling med hjärtsynkronisering med biventrikulär pacemaker enbart (PACE) eller med tillägg av ICD (PACE + ICD) reducerar såväl risken att dö som behovet av sjukhusvård	Randomisering 2:2:1 till: I1: 617 (PACE) I2: 595 (PACE + ICD) K: 308 (läkemedel) <u>Bortfall</u> I1: 1% I2: 1% K: 4%	<u>Total dödlighet efter 16 mån</u> I1: 117 (19%) I2: 95 (16%) K: 77 (25%) <u>Komplikationer</u> I1: 10% I2: 8% Ettårsdödligheten var 19% i kontrollgruppen. PACE minskade denna marginellt med hazard ratio 0,76 (95% CI 0,58–1,01; p=0,06) Efter ett års uppföljning var andelen patienter som nått det primära slutstadiet (död eller sjukhusvård): K: 68% I1: 56% I2: 56% Skillnaden mellan K och endera PACE-armen var signifikant	Studien avbröts då antal händelser nått önskad nivå samt I2 korsat förutbestämde gränser för gynnsamt utfall vad avser dödlighet Studieupplägg komplext vilket försvårar en ren jämförelse av ICD mot konservativ behandling Dödlighet inte primärt resultatmått QRS-kriteriet måste beaktas vid försök till generalisering av resultatet	Medelhögt
SCD-HeFT Bardy et al 2005, [14]	Multicenter RCT Patienter med ischemisk eller icke-ischemisk hjärtsvikt (NYHA II–III; LVEF <35%) ingick <i>Hypotes:</i> Tillägg av amiodaron eller defibrillator (ICD) reducerar dödsrisken mer än tillägg av placebo till modern läkemedelsterapi	I1: 845 (amiodaron) I2: 829 (ICD) K: 847 (placebo) <u>Bortfall</u> Inget	<u>Total dödlighet efter i genomsnitt 5 år</u> I1: 240 (28%) I2: 182 (22%) K: 244 (29%) Den absoluta sänkningen av dödligheten – ICD jämfört med placebo – var 7,2% under fem år	Det fanns ingen interaktion mellan orsak till hjärtsvikt och amiodaron resp ICD Analys av i förväg definierad undergrupp visade: – Större relativ dödlighetsreduktion av ICD hos patienter i NYHA klass II (12%) och ingen reduktion hos dem i NYHA III jämfört med placebotillägg – Amiodaron ökade den relativa dödligheten hos patienter i NYHA III (44%)	Högt

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp

Ett vanligt förekommande problem är att den implanterade defibrillatorn felaktigt tolkar snabba hjärtfrekvenser av godartad natur, t ex pga arytmier i förmaket (förmaksflimmer, förmaksfladder) eller hög hjärtfrekvens pga ansträngning. Detta har observerats hos upp till 20 procent av patienterna och kan leda till att defibrillatorn avger impulser eller chocker i onödan, vilket i sin tur kan provocera allvarlig kammararytmi. De flesta av dessa felbehandlingar kan lösas genom omprogrammering av defibrillatorn. Nyare generationer av ICD kan bättre särskilja kammararytmier från rytmrubbningar som uppstår i förmaken, vilket mins-

kar risken för felaktig tolkning och behandling [17]. I den ovan citerade SCD-HeFT-studien var frekvensen felaktiga chocker 2,4 procent per år.

Det är möjligt att andelen felaktiga chocker är olika för patienter med sekundär- respektive primärpreventiv indikation. Generellt sett har andelen felaktiga chocker angivits vara relativt liten i de publicerade primärpreventiva studierna. Skillnaden kan också bero på att apparaterna med tiden blivit mer programmerbara och att de primärpreventiva studierna har genomförts senare än de sekundärpreventiva.

Tabell 5 Metaanalys av primärpreventiva studier.

Författare År, referens	Studiedesign	Studie- grupper	Resultat	Kommentarer	Bevis- värde
Metaanalys Nanthakumar et al 2004, [15]	Inkluderade patienter från 10 studier i vilka patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion (oavsett orsak) i primärpreventivt syfte randomiserats till endera av grupperna ICD-behandling eller kontroll Ingående studier: AMIOVIRT CABG-Patch CAT COMPANION DEFINITE DINAMIT MADIT-I MADIT-II MUSST SCD-HeFT	I: 3 530 (ICD) K: 3 723 <u>Bortfall</u> Inget	<u>Antal dödsfall</u> I: 647 K: 976 <u>Reduktion av dödlighet</u> <u>Absolut</u> 7,9% (p=0,003) <u>Relativ</u> 25% (95% CI 9–37%)	En analys av heterogenitet studierna emellan kunde inte påvisa någon sådan, dvs alla studiernas resultat pekade i samma riktning Patienterna uppgavs ha optimal farmakologisk terapi i bägge studiegrupperna	Högt

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp

Livskvalitet

En viktig aspekt på ICD-behandling är hur den påverkar patienternas livskvalitet. Resultat från två studier visade att livskvaliteten ökade något i denna patientgrupp jämfört med i den grupp som behandlats med läkemedel [2,5]. Hos patienter som fick fem eller fler chocker från defibrillatorn under det första året var däremot livskvaliteten försämrade jämfört med kontrollgruppen och med dem som inte fick chocker under det första året.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

En ICD kostar cirka 90 000–180 000 kronor. Därtill kommer kostnaden för operation och vårdtid (tillsammans cirka 40 000 kronor) samt återbesök en till två gånger per år. Kostnaden för sekundär prevention uppgår då till mellan 49 och 83 miljoner kronor per år. Om indikationerna vidgas till att omfatta även primärpreventiv behandling, exempelvis enligt de europeiska riktlinjerna för behandling av patienter med hjärtsvikt [18], skulle den årliga kostnaden öka med mellan 163 och 275 miljoner kronor.

Kostnadseffektivitet

Det finns ett flertal hälsoekonomiska utvärderingar av ICD. Analyser av kostnadseffektivitet försvåras dock av att olika patientgrupper studerats och att uppföljningstiderna varierar kraftigt i olika studier. Såväl patientens förväntade livslängd som hur länge den inopererade generatoren förväntas kunna fungera är avgörande för dessa beräkningar.

Eftersom investeringskostnaden uppstår vid implantationen beror kostnadseffektiviteten på överlevnadstiden hos de patienter som svarar på behandlingen. Salukhe och medarbetare analyserade detta med hjälp av åtta ICD-

studier. För att överbrygga olikheter dem emellan uttryckte man fördelen med ICD som den proportionella vinsten efter tre års behandling. Analysen visade att kostnaderna för ICD är mycket höga under de första två åren för att avsevärt minska efter tre år [19]. Slutsatsen var att en för ICD-implantation aktuell patient bör ha en förväntad överlevnadstid av minst ett till två år med behandling, dvs indikationen för denna behandling är låg hos patienter med terminal hjärtsvikt eller andra inom en kort framtidsperiod livshotande sjukdomstillstånd.

Flera modellanalyser från USA och Storbritannien utförda under början av 1990-talet uppgav att kostnaden för ICD-behandling varierar mellan 160 000–350 000 kronor per vunnet levnadsår (1999 års priser) [20]. Senare beräkningar baserade på randomiserade, kontrollerade studier visade emellertid att kostnaden underskattades i dessa tidiga analyser.

Kostnadseffektivitet vid sekundärpreventiv behandling med ICD

I en kanadensisk studie avseende sekundär prevention (CIDS) beräknades kostnaden efter sex års uppföljning till drygt 540 000 kronor för ICD-behandling jämfört med 240 000 för läkemedelsbehandling (amiodaron) [21,22]. Kostnaden per vunnet levnadsår för ICD beräknades till drygt 214 000 CAD (1,8 miljoner kronor). För patienter med mindre än två riskfaktorer för maligna arytmier var merkostnaden 917 000 CAD (drygt 7 miljoner kronor) och med två eller fler riskfaktorer 65 000 CAD (546 000 kronor).

I en annan studie av kostnadseffektiviteten vid sekundär prevention, som grundade sig på data från AVID-studien, beräknades merkostnaden per vunnet levnadsår till 67 000 USD (cirka 520 000 kronor år 2006) [23].

Kostnadseffektivitet vid primärpreventiv behandling med ICD efter hjärtinfarkt

I en tidig studie av primärprevention med ICD (MADIT) beräknades merkostnaden jämfört med läkemedelsbehandling till cirka 250 000 kronor under fyra år [24].

I en amerikansk modellstudie, huvudsakligen baserad på data från MADIT-II, beräknades kostnadseffektiviteten av ICD jämfört med konventionell läkemedelsbehandling [25]. Beräkningarna gällde patienter som haft en hjärtinfarkt och som hade en ejektionsfraktion ≤ 30 procent. Endast vårdkostnader inkluderades. Beräkningarna avsåg livstid och man kom fram till att ICD gav 1,80 diskonterade levnadsår och kostade 90 829 USD. Detta motsvarar 50 500 USD (drygt 390 000 kronor) per vunnet levnadsår (2002 års priser) jämfört med läkemedelsbehandling. Resultaten varierade kraftigt med använd tidshorisont.

Baserat på resursåtgång, kostnader, och överlevnadsdata från MADIT-II beräknades kostnadseffektiviteten av ICD jämfört med läkemedel [26]. Under de 3,5 år som studien varade vanns i genomsnitt 0,167 levnadsår till en kostnad av cirka 280 000 kronor (nästan 1,7 miljoner kronor per vunnet levnadsår). Beräknat över en längre tid, med antaganden om kostnader och överlevnad efter studietidens slut, erhöles lägre kostnads-effektkvoter. Under olika antaganden om mortalitetsrisker med ICD kontra läkemedelsbehandling erhöles med en 12-årshorisont kostnads-effektkvoter på mellan cirka 560 000 (riskreduktionen med ICD består under de 12 åren) och 810 000 kronor (riskreduktionen med ICD minskar, och efter drygt 7 år är mortalitetsrisken större i ICD-gruppen). Att kostnads-effektkvoten i denna studie blev högre än i tidigare studier som utgått från MADIT-II beror på att man i denna studie haft tillgång till faktiska kostnadsdata som översteg de antaganden man gjort i tidigare studier.

Kostnadseffektivitet vid primärpreventiv behandling med ICD vid hjärtsvikt

Kostnadseffektiviteten av ICD jämfört med läkemedelsbehandling beräknades i en amerikansk modellstudie med livstidsperspektiv [27]. Data hämtades från publicerade resultat från randomiserade kontrollerade studier. I studien användes ett samhällsperspektiv där vissa indirekta kostnader inkluderades och avsåg hjärtsviktspatienter tillhörande NYHA-klasserna II och III. ICD beräknades generera cirka ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) extra och kosta knappt 100 000 USD jämfört med läkemedelsbehandling (dvs cirka 780 000 kronor per QALY). Resultaten påverkades av antagna värden på livskvalitetsvikter och andel hjärtsviktspatienter som drabbas av plötslig död.

Med utgångspunkt i SCD-HeFT-studien beräknades kostnadseffektiviteten av primärpreventiv behandling med ICD jämfört med amiodaron [28]. Med ett livstidsperspektiv och 3 procent diskonteringsränta erhöles resulta-

ten cirka 270 000 kronor per vunnet levnadsår och cirka 300 000 kronor per QALY. Resultaten varierade med använd tidshorisont enligt följande: 5 år gav cirka 910 000 kronor per levnadsår, 8 år gav cirka 630 000 kronor per levnadsår, och 12 år gav cirka 420 000 kronor per levnadsår. En subgruppsanalys visade att för patienter i NYHA-klass II var kostnads-effektkvoten cirka 210 000 kronor per levnadsår, medan man för patienter i NYHA-klass III fann en inkrementell kostnad men ingen inkrementell behandlingsvinst av ICD.

Kostnadseffektivitet vid primärpreventiv behandling (efter hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt sammantaget)

I en studie av kostnadseffektiviteten vid ICD-behandling analyserades åtta primärpreventiva, randomiserade studier [29]. I samtliga undersökningar gav ICD högre livstidskostnader än jämförelsealternativet. En analys av de sex studier som visat positiv effekt av primärpreventiv behandling med ICD (MADIT-I, MADIT-II och MUSTT efter hjärtinfarkt samt DEFINITE, COMPANION och SCD-HeFT vid hjärtsvikt) visade att ICD resulterade i 1,01–2,99 extra QALYs, till en adderad kostnad av 68 300–101 500 USD (530 000–790 000 kronor). Med antagandet att nyttan av ICD varar livet ut och att generatören behöver bytas vart femte år beräknades kostnads-effektkvoten till 34 000–70 200 USD (265 000–545 000 kronor) per vunnet QALY i de aktuella populationerna. Känslighetsanalyser visade att kvoten skulle stanna under 100 000 USD (780 000 kronor) per QALY under förutsättning att ICD-behandlingen reducerar dödligheten under en tidsperiod av minst sju år.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har nyligen utkommit med en uppdatering av riktlinjer för användning av ICD i Storbritannien [30]. Under beaktande av all tillgänglig information kom man fram till de resultat som redovisas i Tabell 6.

För samtliga beräkningar användes ett livstidsperspektiv, en antagen total kostnad för ICD (inklusive operation) på 16 250 GBP¹, att patientnyttan är densamma med som utan ICD, och att det årliga behovet av byte av ICD är 6 procent. Jämförelse sker genomgående med amiodaron ("optimal läkemedelsbehandling").

Slutsatserna man kom fram till var att den inkrementella kostnads-effektkvoten vid sekundärpreventiv behandling på 28 000 GBP (cirka 380 000 kronor) per vunnet QALY bör anses som acceptabel. För primärprevention ansågs att man bör försöka identifiera subgrupper (med högre risk) för vilka ICD antas vara kostnadseffektiv (patienter som haft hjärtinfarkt och som har LVEF < 30 procent, där man dessutom finner QRS ≥ 120 millisekunder).

¹ Vilket med kursen 1 GBP=13,54 kronor motsvarar cirka 220 000 kronor.

Tabell 6 Resultat av genomgång gjord av NICE.

Syfte	Patienter	RR	BR	Resultat
Primärprevention	Enligt MADIT/MUSTT	0,43	20% 13%	27 000 GBP/QALY 28 500 GBP/QALY
Primärprevention	Enligt MADIT-II	0,73	12% 7%	33 000 GBP/QALY 46 000 GBP/QALY
Sekundärprevention	Sammanvägning AVID/CIDS/CASH	0,66		28 000 GBP/QALY

RR = relativ risk (för plötslig hjärtdöd) för patienter med ICD relativt de som inte har ICD; BR = baseline risk (risk för patienterna ifråga att drabbas av livshotande händelse)

Sjukvårdens struktur och organisation

Med hittills gällande indikationer för ICD, dvs huvudsakligen användning i sekundärpreventivt syfte, har behandlingsmetoden inte nämnvärt påverkat sjukvårdens struktur eller organisation. När indikationen för användandet av metoden vidgas och även kommer att omfatta primärpreventiv behandling ställer detta krav på ökad kompetens hos sjukvårdens personal när det gäller att välja ut de patienter som skulle få bäst nytta av behandlingen, utföra implantationer och följa upp patienterna.

Etiska aspekter

Innan beslut om ICD-behandling fattas bör man göra en noggrann bedömning av patientens allmänna hälsotillstånd och förväntade återstående livslängd. Vidare är lyhördhet för patientens egna önskemål viktigt. För att patienten ska kunna ta aktiv del i val av behandlingsmetod krävs noggrann information om det vetenskapliga kunskapsläget om klinisk nytta och risker. Det gäller särskilt den förhållandevis stora risken att drabbas av inadekvata chocker, vilket inverkar negativt på livskvaliteten.

Användning av metoden i Sverige

Implantation av ICD görs idag vid 13 sjukhus i Sverige. Under 2005 implanterades 464 nya defibrillatorer. Indikationen var i majoriteten av fallen sekundärpreventiv behandling. Detta motsvarar en nyimplantationsfrekvens på cirka 51 per miljon invånare. År 2005 var motsvarande siffra 410 i USA, 184 i Tyskland, 105 i Danmark, 52 i England och 70 i Finland.

Pågående studier

Några av de frågor som studeras i planerade eller pågående studier är vilken typ av stimulering som ger bäst hemodynamisk situation för patienten samt hur inciden- sen av felaktiga chocker kan minskas.

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed och Cochrane Library. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 7. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Tabell 7 Sökstrategi.

Sökstrategi: effekter av implanterbar defibrillator

PubMed 1950–2006

Defibrillators, implantable AND Randomized controlled trial (PT)
Multicenter study (PT)
Meta analysis (PT)

Limits Entrez date from 2003

OR

Implantable cardioverter AND Random (TW)
defibrillator(s) (TW) Randomised (TW)
Randomized (TW)
Multicenter (TW)
Meta analysis (TW)

Limits Entrez date 1 year

Sökstrategi: effekter av implanterbar defibrillator och ekonomiska aspekter

Cochrane Library

"implantable cardioverter defibrillator(s)" (All fields)

Sökstrategi: ekonomiska aspekter

PubMed 1950–2006

Defibrillators, implantable AND Costs and cost analysis
Implantable cardioverter Cost benefit analyses (TW)
defibrillator(s) (TW) Cost benefit analysis (TW)
Cost effectiveness (TW)

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. TW = text word, PT = publication type.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har inte uppgivit några potentiella bindningar och jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

Referenser

1. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1576-83.
2. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101(11):1297-302.

3. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102(7):748-54.
4. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21(24):2071-8.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
8. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R et al; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-8.
9. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569-75.
10. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105(12):1453-8.
11. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL et al; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1707-12.
12. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8.
13. 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.
14. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
15. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2166-72.
16. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. European 7219 Jewel ICD investigators. *Circulation* 1998;98(7):663-70.
17. Dorian P, Philippon F, Thibault B, Kimber S, Sterns L, Greene M et al; ASTRID Investigators. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2004;1(5):540-7.
18. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.
19. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004;109(15):1848-53.
20. O'Brien BJ. Cost effectiveness of ICD therapy: a review of published evidence. *Can J Cardiol* 2000;16(10):1307-12. Review.
21. O'Brien BJ, Connolly SJ, Goeree R, Blackhouse G, Willan A, Yee R et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: results from the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2001;103(10):1416-21.
22. Sheldon R, O'Brien BJ, Blackhouse G, Goeree R, Mitchell B, Klein G et al. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: the Canadian implantable defibrillator study. *Circulation* 2001;104(14):1622-6.
23. Larsen G, Hallstrom A, McNulty J, Pinski S, Olarte A, Sullivan S et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation* 2002;105(17):2049-57.
24. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998;97(21):2129-35.
25. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Peterson ED, Jollis JG, Mark DB et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med* 2005;142(8):593-600.
26. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, Zhao H, Mushlin AI, Hahn RM et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2310-8.
27. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(2):161-70.

28. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsatis AA, Cowper PA et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114(2):135-42.
29. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353(14):1471-80.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination, Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias (issue date: January 2006). *Technology Appraisal* 95.

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, Läke-medelsverket 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 2006-06. 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
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
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin