

Health Technology Assessment (HTA)

Cardiac Contractility Modulation device-behandling vid hjärtsvikt

[Cardiac Contractility Modulation device treatment
in heart failure]

TITEL

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION DEVICE-BEHANDLING VID HJÄRTSVIKT
Cardiac Contractility Modulation device treatment in heart failure

HTA syd

Region Skåne

Sakkunniggrupp

Rasmus Borgquist, överläkare vid Sektion arytmier vid Skånes universitetssjukhus, docent, kardiologi.

Jakob Lundgren, specialistläkare vid Sektion hjärtsvikt och klaffsjukdomar vid Skånes universitetssjukhus, medicine doktor, kardiologi.

Ävar Ulfarsson, specialistläkare vid Sektion hjärtsvikt och klaffsjukdomar vid Skånes universitetssjukhus, doktorand, kardiologi.

För fullständig projektorganisation, se Appendix A.

Citera denna rapport enligt följande:

HTA Syd. Cardiac Contractility Modulation device-behandling vid hjärtsvikt [Cardiac Contractility Modulation device treatment in heart failure]. Lund: Region Skåne. 2022:6. 63 s. [hämtad dag-mån-år]

Tillgänglig från:

<https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-skane/hta-syd>

ISBN: 978-91-987655-3-3

HTA syd: Rapport 2022:6

Publiceringsdatum: 2022-09-13

Innehållsförteckning

Sammanfattning	5
English short summary	6
Rapportens innehåll	7
Förkortningar	8
1 Bakgrund	9
2 Frågeställning	10
2.1 Klinisk frågeställning	10
2.1.1 PICO	10
2.1.2 Litteratursökning och urvalsprocess	11
2.2 Praxisundersökning och organisatoriska aspekter	12
2.3 Ekonomiska och etiska aspekter.....	12
3 Samlad bedömning av klinisk evidens	13
3.1 Litteratursökning och urval	13
3.1.1 PRISMA 2022-06-21	13
3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar.....	14
3.2.1 Originalartiklar.....	14
3.2.2 Systematiska översikter.....	15
3.3 Resultat från inkluderade artiklar	16
3.3.1 Utfallsmått O1: Total mortalitet.....	16
3.3.2 Utfallsmått O2: Sjukhusinläggning för hjärtsvikt	17
3.3.3 Utfallsmått O3: Vårdtid	17
3.3.4 Utfallsmått O4: NYHA-klass förändring	18
3.3.5 Utfallsmått O5: MLWHFQ förändring.....	18
3.3.6 Utfallsmått O6: VO ₂ max.....	18
3.3.7 Utfallsmått O7: Sex minuters gångtest.....	19
3.3.8 Utfallsmått O8: Komplikationer (SAE)	19
3.3.9 Utfallsmått O9: CCM device-relaterade SAE	20
3.4 Evidensgradering.....	21
3.5 Sammanställning av kunskapsläget	21
4 Riktlinjer och rekommendationer	22
5 Praxisundersökning och organisatoriska aspekter	23
6 Ekonomiska aspekter	24
7 Etiska aspekter	25
8 Identifierade kunskapsluckor	26
9 Diskussion	27
Referenser	30
Appendix A: Projektorganisation	33
Appendix B: Sökstrategier och databaser	35
Appendix C: Inkluderade artiklar	41
Appendix D: Exkluderade artiklar	44

Appendix E: Pågående studier	47
Appendix F: Summary of included studies	49
Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier	52
Appendix H: Evidensgradering	59

Sammanfattning

Trots stora medicinska framsteg sedan slutet av 1900-talet är hjärtsvikt ett vanligt tillstånd förenat med påtagligt lidande, nedsatt livskvalitet och hög dödlighet. Utöver medicinsk behandling finns ett stort antal hjärtstödjande apparater (devices) som kan inopereras för att stärka hjärtats funktion. En sådan metod, som ännu ej är etablerad i Sverige, är Cardiac Contractility Modulation (CCM). Genom svaga elektriska impulser i hjärtskiljeväggen syftar behandlingen till att förbättra hjärtats sammandragningsförmåga. Från verksamhetsområde Hjärt-lungmedicin, Sus, har fråga ställts om CCM device-behandling i tillägg till optimal medicinsk (farmakologisk) terapi, OMT, innebär fördelar vid hjärtsvikt.

Analysen av den vetenskapliga litteraturen visar att antalet studier som behandlar användande av CCM vid hjärtsvikt är begränsat. Resultatet baseras på tre randomiserade studier som är industrisponsrade och genomförda på 00-talet. Fyra slutsatser kan dras:

- Det är möjligen ingen skillnad i total mortalitet mellan CCM-behandling som tillägg till optimal medicinsk terapi (OMT) och enbart optimal medicinsk terapi (begränsad tillförlitlighet $\oplus\oplus$).
- Livskvaliteten kan möjligen förbättras av CCM-behandling (begränsad tillförlitlighet $\oplus\oplus$).
- Det är ingen skillnad i sex minuters gångtest mellan CCM som tillägg till OMT och enbart OMT (begränsad tillförlitlighet $\oplus\oplus$).
- Risken för device-relaterade komplikationer till CCM-behandling inom tre till tolv månader är 10–32% i redovisade studier (hög tillförlitlighet $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

För övriga utfallsmått är tillförlitligheten otillräcklig (\oplus) vilket innebär att ingen slutsats kan dras. Detta gäller för utfallsmåtten sjukhusinläggning för hjärtsvikt, vårdtid, New York Heart Association-klass förändring, VO_2 max och andra, icke device-relaterade komplikationer (SAE).

Rapporten innehåller inte en hälsoekonomisk utvärdering av CCM. Detta på grund av att den sammanvägda patientnyttan är osäker med små eller inga fördelar med behandling med CCM, och hög risk för device-relaterade komplikationer. Därtill kostar implantation av CCM omkring 230 000 kronor.

English short summary

Despite progress in medicine since the end of the 20th century, heart failure is a common condition that leads to considerable suffering, lowered quality of life and death. Besides medical treatment, a large number of devices exist that can be implanted in order to augment heart function. Cardiac Contractility Modulation (CCM) is such a method that has not yet been established in Sweden. By applying weak electrical impulses to the cardiac septum, the treatment aims at strengthening the contractions of the heart. The clinical question in this report is whether the addition of a CCM-device to optimal medical treatment has advantages in heart failure.

The analysis of the scientific literature shows that the number of studies of CCM in heart failure is limited. The result is based on three randomized studies performed in the 00s and sponsored by the manufacturer. Four conclusions can be drawn:

- There is possibly no difference in overall mortality between the use of CCM as an addition to optimal medical treatment (OMT) or optimal medical treatment alone (low certainty ⊕⊕).
- Quality-of-life may possibly be enhanced by CCM treatment (low certainty ⊕⊕).
- There is no difference in six minute walk test between CCM as an addition to OMT or OMT alone (low certainty ⊕⊕).
- The risk of device-specific complications related to CCM treatment within three to twelve months is 10 – 32% in reported studies (high certainty ⊕⊕⊕⊕).

For the other outcomes studied the level of certainty of the evidence is very low (⊕) which means that no conclusions can be drawn. This is due for hospital admissions for heart failure, time in hospital, NYHA class change, VO₂ max and non-device related SAE.

The report contains no economic evaluation of CCM as overall patient gains are uncertain with little or no evidence of benefit from treatment but support a high risk of device related complications. In addition, the total cost of implantation of CCM per patient is estimated at SEK 230 000.

Rapportens innehåll

<input checked="" type="checkbox"/>	Metodbeskrivning	<input checked="" type="checkbox"/>	Sammanfattning
<input checked="" type="checkbox"/>	PICO	<input checked="" type="checkbox"/>	Ekonomi
<input checked="" type="checkbox"/>	Uttömmande litteratursökning	<input checked="" type="checkbox"/>	Praxisundersökning
<input checked="" type="checkbox"/>	Flödesschema	<input checked="" type="checkbox"/>	Organisation
<input checked="" type="checkbox"/>	Relevansbedömning	<input checked="" type="checkbox"/>	Etik
<input checked="" type="checkbox"/>	Kvalitetsgranskning	<input checked="" type="checkbox"/>	Pågående studier
<input checked="" type="checkbox"/>	Tabelldata	<input checked="" type="checkbox"/>	Exkluderade studier
<input checked="" type="checkbox"/>	Sammanvägning av resultat	<input checked="" type="checkbox"/>	Sakkunniggrupp
<input checked="" type="checkbox"/>	Metaanalys	<input checked="" type="checkbox"/>	Extern granskning
<input checked="" type="checkbox"/>	Narrativ analys	<input checked="" type="checkbox"/>	Kunskapsluckor
<input checked="" type="checkbox"/>	Evidensgradering	<input checked="" type="checkbox"/>	Jävsdeklarationer

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
6MWT	6 Minute Walk Test (6 minuters gångtest)
CCM	Cardiac Contractility Modulation
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
EF	Ejection Fraction (ejektionsfraktion)
ESC	European Society of Cardiology
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HTA	Health Technology Assessment
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (ejektionsfraktion i vänster hjärtkammare)
MLWHFQ	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimal Medical Treatment (optimal medicinsk behandling)
PICO	Patient or Population, Intervention, Comparison or Control, Outcomes
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
pVO ₂	Peak Volume Oxygen
QRS	Q-, R- och S-våg i ett elektrokardiogram (EKG)
RCT	Randomized Controlled Trial
ROBIS	Risk Of Bias In Systematic reviews
RSVD	Region Skånes vårddatabaser
SAE	Serious Adverse Event
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SÖ	Systematisk översikt
VAT	Ventilatory Anaerobic Threshold
VO ₂	Volume Oxygen uptake (syreupptagningsförmåga)
VO ₂ max	Maximal aerobic threshold (maximal nivå för aerobt arbete under belastning)

1 Bakgrund

Hjärtsvikt orsakat av nedsatt vänsterkammarmfunktion är ett vanligt kliniskt syndrom som kännetecknas av vätskeretention och omfördelning av vätska till lungorna, med tilltagande dyspné och nedsatt fysisk förmåga som följd (McDonagh 2021). I Sverige är hjärtviktsprevalensen drygt två procent och ökar kontinuerligt (Lindmark 2019). Behov av ineliggande sjukvård för att hantera försämring i tillståndet är vanligt förekommande och medför såväl stort lidande för den enskilde individen som stora kostnader för sjukvården (Labrosciano 2021, Heidenreich 2013, Urbich 2020). Behandling för hjärtsvikt utgörs såväl av läkemedel som inopererade mekaniska hjärtstöd, däribland så kallade ”hjärtviktspace-makers” (CRT [cardiac resynchronization therapy]) (McDonagh 2021). Trots att behandlingen är effektiv och såväl morbiditet som mortalitet har minskat under de senaste decennierna är hjärtsvikt förenat med dålig prognos (Labrosciano 2021). Hjärtviktspace-makrarna (CRT) syftar till att, med elektricitet, synkronisera hjärtats kontraktioner och till rätt patient är behandlingen mycket effektiv. För att fylla någon funktion förutsätter dock CRT-behandlingen att patienten uppvisar ett antal elektriska kriterier, vilket endast en minoritet av patienter med hjärtsvikt gör. För övriga patienter saknas i dag behandlingsmetoder med vilka sjukvården, genom administration av elektriska impulser, kan förbättra patientens hjärtfunktion. Cardiac contractility modulation (CCM) är en innovativ metod som syftar till att optimera hjärtats kontraktionsförmåga. Med hjälp av en inopererad dosa administreras elektriska pulser i kammarseptum. Teorin bakom behandlingen är att dessa impulser modulerar kalciumkanaler, vilket leder till ökat intracellulärt kalcium och därigenom förbättrad kardiell kontraktionsförmåga. CCM-stimulering sker under återkommande intervall under dygnet för utvalda patienter med signifikant hjärtsvikt, mest studerat för de med NYHA (New York Heart Association) klass II-IV, med QRS-duration <130 ms, bevarad sinusrytm, VO_2 max (maximal syreupptagning) ≥ 9 mL/kg/min och färre än 8900 ventrikulära ektopier eller bigeminier per dag (Kadish 2011). I samband med implantation, som kan genomföras i lokalanestesi, sker en teststimulering som ska visa en positiv effekt på vänster kammars kontraktilitet för att CCM-behandling ska ske.

CCM har funnits i cirka 20 år och är godkänt för behandling i Europa, men något systematiskt införande inom svensk sjukvård har ej skett. Detta beror sannolikt dels på att behandlingen är dyr, dels på att stora randomiserade studier inom området är få, samt att effekten på kliniska effektmått är osäker. I europeiska riktlinjer har man inte gjort någon fast behandlingsrekommendation eller gradering av evidensen för CCM, utan bedömer att metodologin sorterar under forskning och utveckling. Nya kliniska data har dock presenterats kontinuerligt och det är därför lämpligt att genomföra en strukturerad evidensgenomgång med HTA-metodik. Detta för att bedöma såväl behandlingseffekt som biverkningar och komplikationer, samt värdera organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter vid ett bredare införande av CCM.

2 Frågeställning

Finns det fördelar med tillägg av behandling med CCM vid hjärtsvikt jämfört med endast optimal medicinsk hjärtsviktsbehandling?

Specifikt:

- Medför CCM-behandling i populationen av patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass ≥ 2 , sinusrytm, QRS-duration $<130\text{ms}$ och EF $<45\%$ en gynnsam effekt i form av bättre syreupptag och/eller prestationsförmåga, eller en minskad risk för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller död? Vad är riskerna med CCM-behandling?
- Vad är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, och är det hälsoekonomiskt försvarbart att införa CCM som standardbehandling i denna patientgrupp?

2.1 Klinisk frågeställning

2.1.1 PICO

Tabell 1. Beskrivning av studiens PICO.

PICO	Beskrivning
P	Patienter med hjärtsvikt, NYHA-klass ≥ 2 , med sinusrytm och en QRS-duration $<130\text{ms}$
I	Cardiac Contractility Modulation plus optimal medicinsk terapi
C	Optimal medicinsk terapi
O	O1 Total mortalitet O2 Sjukhusinläggning för hjärtsvikt O3 Vårdtid O4 NYHA-klass förändring O5 MLWHFQ förändring O6 VO_2 max O7 6-minuters gångtest O8 Komplikationer (SAE) O9 CCM device-relaterade SAE

P=Patients, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome

Tabell 2. Avgränsningar i PICO.

Komponent	Avgränsning
Studiedesign	RCT. Icke-randomiserad kohortstudie. Systematisk översikt.
Ålder	Vuxna patienter
Antal patienter	Inga avgränsningar
Uppföljningstid	Inga avgränsningar
Bortfall	Inga avgränsningar
Publikationsdatum	2004 (dvs sedan första publicerade humanstudien) fram till 2022.
Språk	Engelska och de skandinaviska språken

2.1.2 Litteratursökning och urvalsprocess

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA syd i samråd med projektets expertgrupp och HTA-handledare. De systematiska litteratursökningarna utfördes under februari 2022 i databaserna Embase, Medline, Cochrane Library, Web of Science och Cinahl. Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referenslistor till relevanta artiklar. Vidare gjordes sökningar efter HTA-rapporter och annat material på relevanta webbsajter i februari 2022 samt sökningar efter pågående kliniska studier i databaserna Clinical Trials (National Library of Medicine), ISRCTN (BioMed Central), ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, WHO) och PROSPERO i januari 2022. Fullständiga sökstrategier och andra detaljer om sökningarna finns i Appendix B.

Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde två informationsspecialister (KS och EW), oberoende av varandra, ett första urval av artiklar som uppfyllde PICO:t. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till expertgruppen.

Litteratursökningarna uppdaterades i juni 2022 för att fånga upp artiklar och HTA-rapporter som publicerats under projektiden. Samma månad gjordes även kompletterande sökningar efter pågående kliniska studier.

Sakkunniggruppen relevansgranskade urvalet av artiklar i två steg, först på titel- och abstraktnivå och sedan i fulltext, och de återstående artiklarna kvalitetsgranskades. Detta gjordes enligt HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (SBU 2020). Excel-formulär som byggts utifrån mallarna i SBU:s handbok (SBU 2017) användes som hjälpmedel. Varje bedömning gjordes av minst två av projektets sakkunniga samt en HTA-handledare oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

Vid kvalitetsgranskningen bedömdes risk för bias utifrån selektionbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Risk för bias angavs som låg, medelhög eller hög. Efter kvalitetsgranskningen inkluderades endast studier med medelhög och låg risk för bias i den fortsatta syntesen, enligt SBU 2020. För bedömning av tillförlitligheten i det sammanvägda vetenskapliga underlaget gjordes en evidensgradering av effektmått enligt GRADE (Schünemann 2013). Varje bedömning gjordes av minst två av projektets experter, oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Inkluderade och exkluderade artiklar återfinns i Appendix C respektive D. Åtta intressanta pågående studier hittades. Dessa finns i Appendix E.

2.2 Praxisundersökning och organisatoriska aspekter

Sakkunniga har gjort en beskrivning av nuvarande förhållanden och logistiska konsekvenser av ett eventuellt införande i avsnitt 5.

2.3 Ekonomiska och etiska aspekter

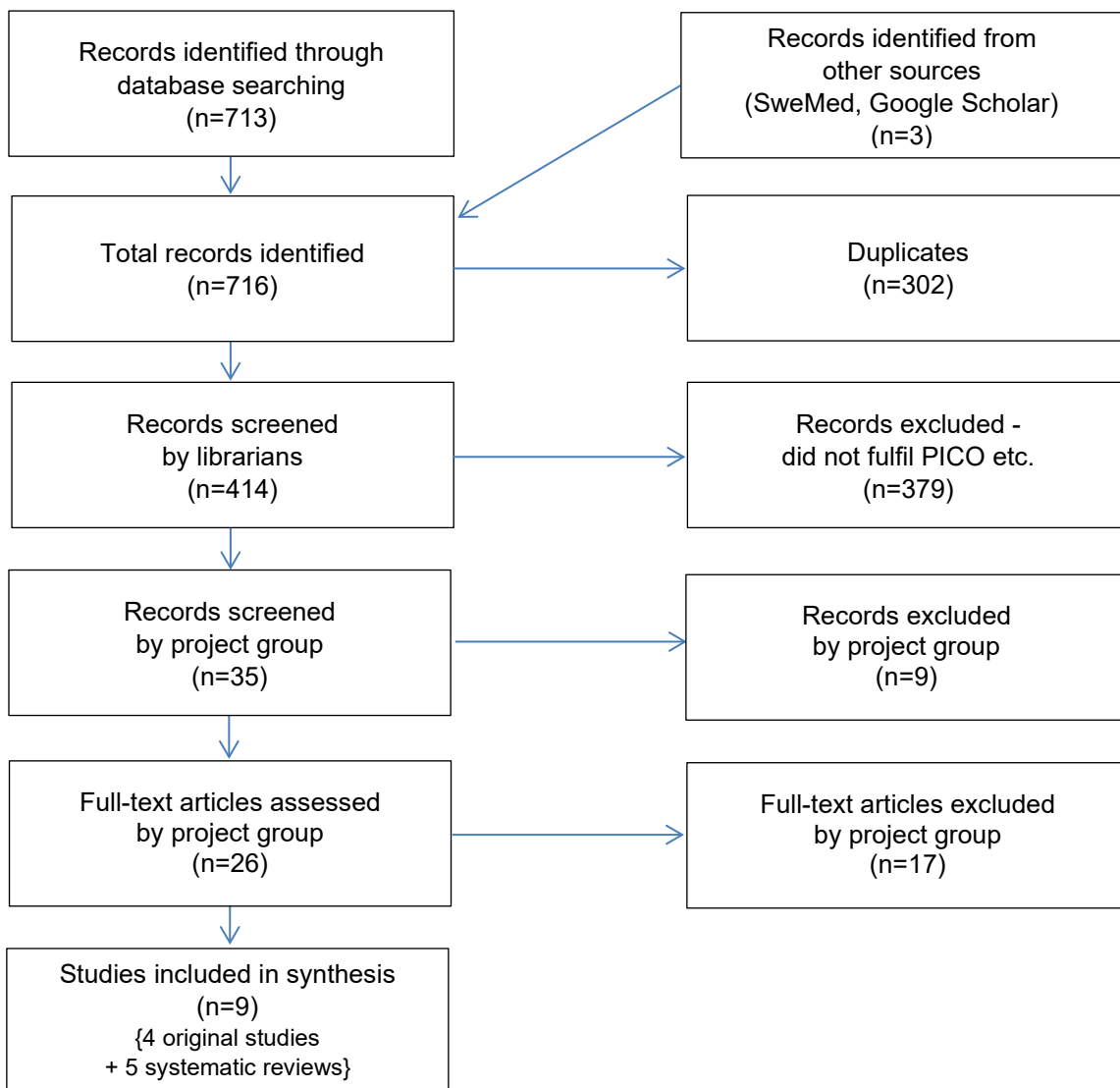
En enkel kostnadsanalys har utförts med uppgifter från Region Skånes Vårddatabas och sakkunniga i avsnitt 6. En enkel etisk analys har utförts i avsnitt 7.

3 Samlad bedömning av klinisk evidens

3.1 Litteratursökning och urval

De systematiska databassökningarna resulterade i totalt 713 träffar (Embase 204, Medline 158, Web of Science Core Collection 175, Cochrane Library 88 samt Cinahl 88). Ytterligare 3 artiklar hittades från andra källor, 2 från SweMed+ och 1 från Google Scholar. Totalt identifierades därmed 716 artiklar, varav 414 unika träffar. Efter det första urvalet återstod 35 artiklar vars abstrakt granskades av sakkunniggruppen. 26 artiklar gick vidare till fulltextgranskning. Av dessa uppfyllde 9 artiklar (fyra originalstudier och fem systematiska översikter) PICO:t och inkluderades i rapporten (se PRISMA-diagrammet nedan).

3.1.1 PRISMA 2022-06-21



3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar

3.2.1 Originalartiklar

Kadish 2011 (USA) Medelhög risk för bias

Detta är en randomiserad multicenterstudie från USA. 428 patienter med hjärtsvikt, NYHA-klass III eller IV, och EF på $\leq 35\%$ randomiserades till optimal medicinsk behandling och insättning av CCM eller en kontrollgrupp med enbart optimal medicinsk behandling (OMT). Efter sex månader gjordes en uppföljning som inte påvisade någon signifikant skillnad i VAT mellan grupperna, vilket var det primära effektmåttet. Av de sekundära utfallsmåtten var det inte heller någon signifikant skillnad i sex minuters gång-test, däremot var pVO₂, MLWHFQ och NYHA-klass signifikant bättre i gruppen som fick CCM jämfört med kontrollgruppen. Efter 12 månader gjordes en utvärdering av säkerhet genom att summera inläggning på sjukhus och mortalitet. Totalt inträffade 112 sådana händelser i CCM-gruppen och 103 i OMT-gruppen. Studien redovisar också en subgruppsanalys av de patienter som hade EF på $\geq 25\%$ och tillhörde NYHA-klass III. I den fann man att VAT, pVO₂, MLWHFQ och NYHA-klass signifikant förbättrades i CCM-gruppen i förhållande till kontrollgruppen efter 6 månader. Studien har finansierats av CCM-tillverkaren, och försteförfattaren är knuten till företaget.

Neelagaru 2006 (USA) Medelhög risk för bias

I denna studie inkluderades patienter med hjärtsvikt, NYHA-klass III eller IV, och EF $\leq 35\%$. Flera centra i USA deltog och 50 patienter inkluderades och fick ett system för CCM inopererat. Därefter randomiserades de till aktiv behandling eller kontroll där systemet var inaktiverat (sham). Uppföljning gjordes efter 12 och 24 veckor. Grupperna skilde sig åt före studiestart, patienterna som fick aktiv behandling hade signifikant lägre ejektionsfraktion, lägre pVO₂ och lägre VAT. Vid uppföljning förbättrades NYHA-klassificering och MLWHFQ i båda grupperna utan signifikanta skillnader mellan aktiv behandling och kontroll. Inte heller i 6-minuters gångtest, VAT, pVO₂ eller återinläggningar sågs någon skillnad mellan grupperna. Powerberäkning för utfallsvariablerna gjordes ej och författarna drog slutsatsen att studien är för liten för att upptäcka skillnader mellan grupperna. Studien har finansierats av CCM-tillverkaren, och en medförfattare är knuten till företaget.

Abraham 2011 (USA) Medelhög risk för bias

Baserat på resultaten i den prospektiva randomiserade studien FIX-HF-5 (Kadish 2011) genomfördes en retrospektiv subgruppsanalys på de patienter som i FIX-HF-5 som hade en EF $\geq 25\%$ och tillhörde NYHA-klass III, randomiserade till OMT (n=97) eller CCM (n=109). Utfallsmåtten var dem som gällde för FIX-HF-5, dvs. primär endpoint VAT, och sekundära utfallsmått pVO₂, MLWHFQ, 6MWT och förändring av NYHA-klass. Utvärdering skedde efter 24 och 50 veckor, och i den utvalda subgruppen var skillnaderna mellan OMT och CCM-behandling signifikanta för samtliga utfallsmått

till fördel för CCM. Skillnaderna kvarstod efter 50 veckor. Då studien var en inte tidigare planerad subgruppsanalys på best-responders i FIX-HF-5 studien drog författarna slutsatsen att resultaten bör betraktas som hypotesgenererande. Studien finansierades av CCM-tillverkaren, och försteförfattaren är knuten till företaget.

Borggreffe 2008 (Tyskland) Låg risk för bias

Studien var en prospektiv, randomiserad dubbel-blind studie med cross-over mellan kontroll och interventionsgrupp. Deltagarna hade hjärtsvikt med NYHA-klass \geq II med en EF \leq 35% och pVO₂ mellan 10-20 mL O₂/min/kg och optimerad medicinsk behandling. Samtliga deltagare erhöll implantation med CCM, och efter initialt bortfall (n=14) randomiserades deltagare till endera två grupper. Grupp 1 (n=80) fick CCM aktiverat under 3 månader, därefter inaktivt (sham). Grupp 2 (n=84) hade CCM inaktivt under de första 3 månaderna, sedan aktivt. Deltagare och behandlande läkare var blindade för om CCM var aktivt eller avstängt under studien. Primära utfallsmått var pVO₂ max och skillnad i MLWHFQ efter respektive 3-månadersperiod med CCM aktivt eller avstängt. Sekundära utfallsmått var förändrad NYHA-klass och 6MWT. Författarna beskriver en betydande placeboeffekt under den första 3-månadersperioden, och egentliga skillnader mellan CCM aktivt-eller- ej sågs endast under den andra 3-månadersperioden då pVO₂ max minskade för patienter i grupp 2 då CCM inaktiverats. Det sågs ingen skillnad i förändrad NYHA-klass mellan grupperna, 6MWT försämrades något för Grupp 1 efter den andra studieperioden då CCM inaktiverats. Studien finansierades av CCM-tillverkaren, och medförfattare är knutna till företaget.

3.2.2 Systematiska översikter

Litteratursökningen identifierade sju relevanta systematiska översikter. Två av dessa (Giallauria 2014 och Giallauria 2020) bedömdes ha hög risk för bias vid skattning enligt ROBIS och uteslöts. De studier som inkluderats i de systematiska översikterna är i stor omfattning baserade på samma primärstudier. Samtliga ingående studier var företagssponsrade och med författare knutna till företaget.

Radlberger 2011 fokuserade på behandlingseffektivitet och säkerhet för CCM. De fann att den sammanlagda styrkan för att CCM-behandling är effektiv var låg. Kwong 2012 analyserade också total dödlighet och sjukhusvård samt komplikationsfrekvens vid CCM-behandling och fann att effektivitet och säkerheten i CCM-behandling var inkonklusiv och osäker. För Liu 2017 var frågeställningen säkerhet och effektivitet av CCM. De fann att CCM var en säker behandling avseende total dödlighet, totala tillfällena för inläggande sjukhusvård och för komplikationer. Dock tas device-relaterade komplikationer inte upp i Liu 2017. De bedömde även att studier visat en förbättrad hjärt-lungfunktion för utvalda patienter med hjärtsvikt som behandlats med CCM. Däremot sammanfattade

författarna, med tanke på att de två största inkluderade studierna ej varit blindade, att resultaten av meta-analysen bör tolkas med försiktighet. Mando 2019 genomförde metaanalyser med fokus på såväl kardio-pulmonella effektmått, säkerhet och livskvalitet av CCM-behandling. De fann att livskvaliteten, skattad enligt Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ), förbättrades med kortvarig CCM-behandling, men att det är oklart om förbättringen var tillräcklig för att vara kliniskt relevant. Inga andra utfallsmått bedömdes vara signifikant förbättrade med CCM-behandling. I metaanalyserna inkluderades studier så att samma patienter kunde ingå flera gånger. Vidare har data som legat till grund för vissa metaanalyser inte kunnat återfinnas i de inkluderade studierna.

Nadeem 2020 hade som frågeställning för sin systematiska översikt om total dödlighet påverkats av CCM hos patienter med hjärtsvikt. De drog slutsatsen att CCM-behandling inte var associerad med någon signifikant förbättring avseende total dödlighet. Samtliga systematiska översikter identifierade ett behov av större randomiserade studier med längre uppföljning för att kunna bedöma huruvida CCM-behandling vid hjärtsvikt innebär fördelar jämfört med alternativ för dessa patienter.

3.3 Resultat från inkluderade artiklar

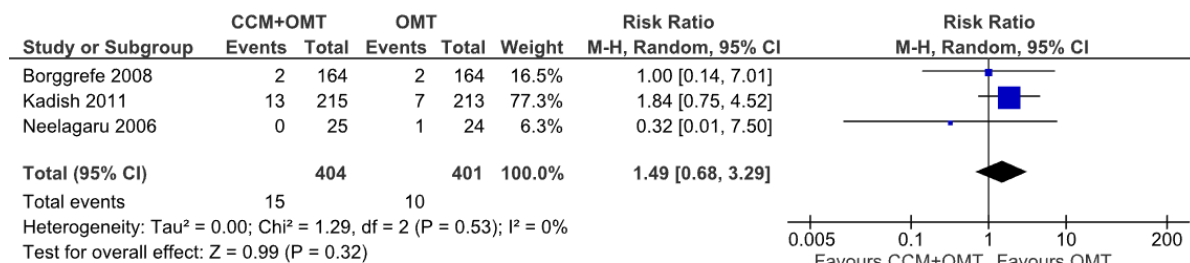
Litteratursökningen och kvalitetsgranskningen har identifierat en studie med låg risk för bias och tre studier med medelhög risk för bias som bedömts relevanta för utfallsmåtten i PICO. En av studierna, Abraham 2011, är dock en dubbelpublicering av en subgrupp från Kadish 2011, vars resultat också finns publicerat i originalstudien. Eftersom denna subgruppsanalys inte ingick i den ursprungliga planen för Kadish 2011 kan den endast betraktas som hypotesgenererande, vilket författarna till Abraham 2011 också påpekar. Därför har vi valt att inte ta med resultaten från Abraham 2011 i analysen av de enskilda effektmåtten och bedömningen av resultatens tillförlitlighet.

Se appendix F och G för detaljer. I dessa inkluderas även Abraham 2011.

3.3.1 Utfallsmått O1: Total mortalitet

I studien av Neelagaru 2006 rapporterades ett dödsfall i kontrollgruppen (CCM avstängd) om 24 patienter under uppföljningstiden som i studien var 6 månader. Borggreffe 2008 rapporterade två dödsfall under perioden om två veckor efter CCM-implantation till randomisering. Under period 1 rapporterades ett dödsfall i grupp 2 (CCM avstängd). Under period 2 avled två patienter i grupp 2 (CCM aktiverat) och en i grupp 1 (CCM avstängd). Totalt avled således två patienter under tiden CCM varit aktiverat och två under perioder med CCM inaktiverat. Kadish 2011 rapporterade 7/213 (3.3%) dödsfall i kontrollgruppen, och 10/203 (4.9%) i interventionsgruppen med CCM. Med hänsyn till intention-to-treat, avled 13/215 (6%) av patienterna som randomiserats till CCM under

uppföljningsperioden om 50 veckor ($p = 0.25$) jämfört med kontrollgruppen som fick OMT. Sammanvägning av resultaten från de olika studierna i en metaanalys visar inte någon signifikant skillnad i mortalitet mellan intervention och kontroll, se figur 1. Det är dock skillnad i uppföljningstid mellan de olika studierna.



Figur 1: Metaanalys av total mortalitet.

Slutsats: Det är möjligen ingen skillnad i mortalitet mellan CCM som tillägg till OMT jämfört med enbart OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).

3.3.2 Utfallsmått O2: Sjukhusinläggning för hjärtsvikt

Upprepad sjukhusinläggning är en del av förloppet vid svår hjärtsvikt. Utfallsmåttet speglar möjligheten av minskad inläggning vid CCM-behandling. Serious adverse events (SAE) innebär en komplikation som är av sådan karaktär att inläggande vård krävs. På gruppnivå är utfallsmåttet relevant för jämförelse mellan CCM-behandling och OMT. Neelagaru 2006 rapporterade SAE och specificerade försämring i hjärtsvikt bland orsaker. I kontrollgruppen skedde detta vid tre tillfällen för två patienter, och vid två tillfällen för två patienter i CCM-gruppen. Under tiden från inklusion till randomisering skedde en försämring i hjärtsvikt för ytterligare två patienter. Borggreffe 2008 rapporterade SAE endast för period 1 (12 veckor) och angav studiens cross-over design som orsak. Det förelåg inte en statistisk skillnad mellan kontroll och interventionsgrupp under denna period, och hjärtsvikt som orsak till inläggning framgick inte. Kadish 2011 rapporterade försämring i hjärtsvikt som SAE vid 1-års uppföljning. Totalt skedde detta vid 85 tillfällen för 50 patienter i kontrollgruppen, och vid 72 tillfällen för 50 patienter i CCM-gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).

3.3.3 Utfallsmått O3: Vårdtid

I de ingående studierna redovisas inte sjukhusinläggning eller vårdtid på ett tydligt vis som möjliggjort sammanslagning av dessa data.

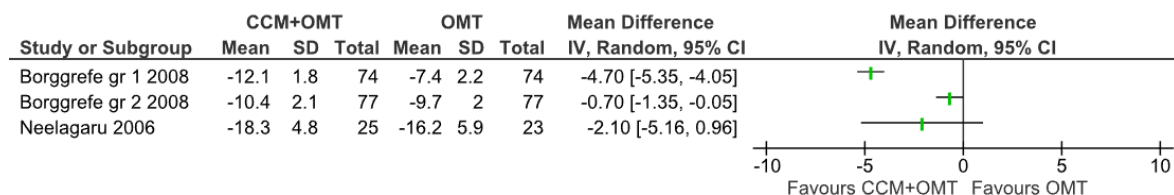
3.3.4 Utfallsmått O4: NYHA-klass förändring

Förändring av NYHA-klass är rapporterad i de tre redovisade studierna, Borggreffe 2008, Kadish 2011 och Neelagaru 2006. Två av studierna, Borggreffe 2008 och Neelagaru 2006, vars kontrollgrupper är sham-behandlade, rapporterar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan CCM och kontrollgrupp, medan Kadish 2011 finner att signifikant fler i CCM-gruppen förbättrar sin NYHA-klass. Kadish 2011 är en betydligt större studie än de andra, men är oblandad utan sham-behandling. Metaanalys av studierna är inte möjlig då grunddata inte är fullständigt redovisade i Borggreffe 2008 och Kadish 2011.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar NYHA-klass (otillräcklig tillförlitlighet \oplus).

3.3.5 Utfallsmått O5: MLWHFQ förändring

Även detta utfallsmått är studerat i de tre inkluderade studierna. Resultaten visar på en liten, men statistiskt signifikant förbättrad livskvalitet hos patienterna som får CCM-behandling jämfört med kontroll i Borggreffe 2008 och Kadish 2011 medan det inte ses någon signifikant skillnad i Neelagaru 2006. Figur 2 visar att det inte är möjligt att göra en sammanvägning av resultaten i Borggreffe 2008 och Neelagaru 2006 på grund av stor heterogenitet. Grunddata från Kadish 2011 finns inte redovisade i artikeln och kan inte tas med i figuren.



Figur 2: Forest plot av förändring i MLWHFQ.

Slutsats: MLWHFQ kan möjligen förbättras av CCM-behandling (begränsad tillförlitlighet $\oplus\oplus$).

3.3.6 Utfallsmått O6: VO₂ max

Maximal syreupptagningsförmåga vid arbetsprov, VO₂ max, är också undersökt i samtliga tre inkluderade studier. Även för detta utfallsmått redovisas en signifikant förbättring för aktiv behandling jämfört med kontroll i Borggreffe 2008 och Kadish 2011, medan det inte var någon signifikant skillnad mellan grupperna i Neelagaru 2006. Resultaten i de två studierna som gav sham-behandling till kontrollgruppen, Borggreffe 2008 och Neelagaru 2006, tyder på att det finns en betydande

placeboeffekt. Det är inte möjligt att göra en metaanalys eftersom endast Borggreffe 2008 redovisat grunddata, övriga två har endast redovisat resultat i figur.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar VO₂ max (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).

3.3.7 Utfallsmått O7: Sex minuters gångtest

Ingen av de tre ingående studierna visar på en signifikant skillnad mellan aktiv behandling och kontroll för sex minuters gångtest. Även här ses placeboeffekt under sham-behandling. Inte heller här går det att göra metaanalys av samma skäl som för utfallsmått O6.

Slutsats: Det är ingen skillnad i sex minuters gångtest mellan CCM som tillägg till OMT och enbart OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).

3.3.8 Utfallsmått O8: Komplikationer (SAE)

Serious adverse events (SAE) innebär komplikationer som är livshotande, eller så allvarliga att de kräver inläggande vård. De ingående studierna hade i CCM implantationsgrupper en latensfas om 2-4 veckor innan patienter randomiserats mellan aktivering eller ej (Neelagaru 2006, Borggreffe 2008), eller som tid för studiestart (Kadish 2011). I föreliggande sammanställning rapporteras komplikationer från implantation för patientnära relevans. CCM device-specifika SAE anges också.

Neelagaru (2006) implanterade 52 patienter, 49 patienter randomiserades och SAE rapporterades efter 24 veckors uppföljning. Under latensfasen rapporterades 5 SAE innan randomisering. I kontrollgruppen (sham) om 24 patienter sågs under uppföljning 15 SAE hos 8 patienter, i interventionsgruppen om 25 patienter sågs 8 SAE hos 7 patienter. Det redovisades ej om skillnaderna var statistiskt signifikanta.

Borggreffe 2008 implanterade 166 patienter, SAE rapporterades endast för den första perioden om 12 veckor. I kontrollgruppen om 80 patienter sågs 48 SAE hos 40 patienter, i interventionsgruppen om 84 patienter sågs 45 SAE hos 41 patienter. Skillnaden var inte signifikant.

Kadish 2011 rapporterade SAE efter från randomisering till studiestartdatum (SSD), samt efter 50 veckor. I kontrollgruppen (OMT, n=213) uteslöts 17 patienter och 7 avled under studien, så 189 patienter fullföljde studietiden. Totalt rapporterades 335 SAE, varav 9 under intervallet randomisering-SSD. I interventionsgruppen (CCM, n= 215) avled 3 patienter före implantation, 5 patienter uteslöts och 10 avled under studien, dvs. 188 fullföljde studien. Totalt rapporterades 341 SAE, ytterligare 30 var CCM device-relaterade SAE hos 27 patienter, samt 2 patienter som uteslöts pga misslyckad CCM-implantation, så egentligt var antalet SAE 373. I studien anges att det inte är

någon statistiskt signifikant skillnad i SAE mellan aktiv behandling och kontroll men då är CCM device-relaterade SAE ej medräknade.

På grund av att de ingående studierna ej rapporterar komplikationer på ett jämförbart sätt, och tidsintervallen är mycket olika, har det inte bedömts vara rimligt att göra en sammanvägd jämförelse mellan CCM-behandling som tillägg till OMT och kontroll med enbart OMT.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om SAE är vanligare vid CCM-behandling än vid OMT (otillräcklig tillförlitlighet \oplus).

3.3.9 Utfallsmått O9: CCM device-relaterade SAE

Neelagaru 2006 implanterade 52 patienter och 49 randomiserades, 24 till kontrollgrupp (sham), 25 till interventionsgrupp. Totalt rapporterades 8 CCM device-relaterade SAE; elektrod dislokation (3), symptom vid CCM-stimulering (1), infektion i CCM-fickan (2), perikardeffusion (1) och ICD-aktivering (1).

Borggreffe 2008 implanterade efter screening 178 patienter, men 12 var otillräckligt responsiva till CCM-stimulering och erhöll inte CCM-behandling utan exkluderades. Bland de återstående 166 patienterna rapporterades CCM device-relaterade SAE endast för den första studiefasen om 12 veckor, innan cross-over skedde. 2 patienter uteslöts från studien pga persisterande infektion i CCM-fickan, totalt rapporterades 17 CCM device-relaterade SAE hos 16 patienter; 4 blödningsepisoder, 5 infektioner i CCM-fickan, 3 Optimizer elektrod dislokation, och 5 ICD-sensing defekter möjligen relaterade till CCM.

I Kadish 2011 randomiserades 215 patienter till CCM men endast 205 implanterades varav 2 misslyckades. Bland de 203 framgångsrikt implanterade patienterna avled 10 och 6 uteslöts. så totalt utvärderades 188 under studietidens 50 veckor. Totalt rapporterades 30 CCM device-relaterade SAE hos 27 patienter; elektrodbrött (3), elektroddislokation (12), elektrodperforation (1), CCM-dysfunktion (2), lokala komplikationer i CCM-fickan (9), symptomgivande CCM-simulering (2), extrakardiell stimulering (1).

Slutsats: Risken för komplikationer relaterade till CCM-behandling inom tre till tolv månader är 10–32% i redovisade studier (hög tillförlitlighet $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

3.4 Evidensgradering

Samtliga studier som utgör grund för resultatet är finansierade av tillverkaren, därav avdrag för publikationsbias för alla utfallsmått utom CCM device-relaterade SAE. För detaljer se tabeller i Appendix H för evidensgradering enligt GRADE.

3.5 Sammanställning av kunskapsläget

Litteraturen som behandlar användande av CCM-behandling vid hjärtsvikt är begränsad och resultatet baseras på tre randomiserade studier som är industrisponsrade och genomförda på 00-talet. Fyra slutsatser kan dras:

- Det är möjligen ingen skillnad i mortalitet mellan CCM-behandling som tillägg till OMT och enbart OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).
- MLWHFQ kan möjligen förbättras av CCM-behandling (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).
- Det är ingen skillnad i sex minuters gångtest mellan CCM som tillägg till OMT och enbart OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).
- Risker för device-relaterade komplikationer till CCM-behandling inom tre till tolv månader är 10-32% i redovisade studier (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕).

För övriga utfallsmått är tillförlitligheten otillräcklig (⊕) vilket innebär att ingen slutsats kan dras. Detta gäller för utfallsmåtten sjukhusinläggning för hjärtsvikt, vårdtid, NYHA-klass förändring, VO₂ max och andra, icke device-relaterade komplikationer (SAE).

4 Riktlinjer och rekommendationer

Rekommendationer för CCM-behandling vid hjärtsvikt är begränsade. Behandlingen nämns i såväl europeiska riktlinjer av European Society of Cardiology (ESC) från 2021 (McDonagh 2021) som i amerikanska riktlinjer av American College of Cardiology och American Heart Association (ACC/AHA) från 2022 (Heidenreich 2022) men på grund av begränsad evidens ges ingen behandlingsrekommendation. CCM nämns också i brittiska rekommendationer från National Institute for Health and Care Excellence (NICE) för insättning av CCM (NICE 2019). I denna skrift anges att CCM endast ska användas för forskning. Svenska rekommendationer för CCM-användning saknas i nuläget.

5 Praxisundersökning och organisatoriska aspekter

Vid tidpunkten för analysen genomförs CCM-implantationer ej i Södra sjukvårdsregionen, med undantag av en första implantation som gjorts på försök. Implantation av modaliteten kräver tillgång till såväl operationssal som utbildad personal. Detta skulle i nuläget konkurrera med etablerade och vetenskapligt väl underbyggda behandlingar som implantation av pacemakers och defibrillator. Köer till sådana behandlingar är redan i dag långa och skulle kunna förlängas ytterligare vid ett bredare införande av CCM. Vid ett införande i mindre skala skulle påverkan på övriga behandlingar bli begränsad rent logistik-mässigt, eftersom operationstiden i genomsnitt är jämförbar med operationstiden för en avancerad pacemaker eller implanterbar defibrillator. Årligen utförs cirka 1 000 device-ingrepp av ett tiotal olika typer på kardiologen vid Skånes Universitetssjukhus i Lund. En ökning på mellan 1 och 5%, motsvarande 10-50 CCM devices vid ett eventuellt införande, bedöms kunna absorberas utan att det krävs tillgång till ytterligare operationssalskapacitet. Kostnadmässigt kan ett införande av metoden dock innebära undanträngningseffekter på andra behandlingar, se hälsoekonomisk analys för detaljer. CCM implantationer har under ett par år utförts i mindre skala på Karolinska Sjukhuset i Stockholm, i övrigt är metoden inte implementerad i Sverige.

6 Ekonomiska aspekter

Sammanställningen av det vetenskapliga underlaget för effekt av CCM visar på en risk för interventionsrelaterade allvarliga komplikationer men också att gruppen som fick CCM möjligen hade något högre livskvalitet med det kliniska livskvalitetsmättet MLWHFQ. Skillnaden i medelförbättring mellan interventions- och kontrollgrupp i studierna var dock mindre än vad som instrumentet anser vara en kliniskt relevant skillnad (minst fem skalsteg på instrumentets skala enligt American Thoracic Society 2007).

Litteratursökningen identifierade också två ekonomiska utvärderingar av CCM som tilläggsbehandling till optimerad medicinsk behandling. Båda använde modellbaserade analyser för att beräkna förväntade kostnader och patientnytta i ett livstidsperspektiv. Den ena studien utgick från brittiska förhållanden och antog förhållandevis stora skillnader i livskvalitet mellan behandlingsalternativen, betydligt större än vad som stöds av sammanställningen i denna rapport (Maniadakis 2015). Artikeln redovisar att den beräknade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var drygt 16 000 brittiska pund, men den kostnaden skulle bli väsentligt högre om inte författarna räknat med betydande livskvalitetsvinster relaterat till CCM i alla NYHA-stadier. En annan ekonomisk utvärdering för brittisk hälso- och sjukvård kom fram till liknande skattning av kostnadseffektivitet (23 000-28 000 brittiska pund) (Witte 2019). Denna studie konstaterade att resultatet drivs av förväntade överlevnadsvinster, något som inte stöds av sammanställningen i denna rapport. De båda modellbaserade analyserna kan därför bygga på alltför optimistiska antaganden om patientnytta och därmed underskatta kostnaden i förhållande till hälsovinsten för CCM.

Arbetskostnaden för insättning av CCM beräknas motsvara kostnaderna för insättning av pacemaker vilket kostar cirka 50 000 kronor för ett vårdtillfälle utan komplikationer enligt Södra regionvårdsnämndens prislista. Till detta kommer en beräknad materialkostnad på omkring 180 000 kronor för en CCM device enligt tillverkaren. Dessa kostnader är i linje med de som rapporteras från de båda brittiska ekonomiska utvärderingarna. Mot bakgrund av att rapportens sammanställning av kunskapsläget pekar på liten eller ingen patientnytta men möjliga interventionsrelaterade risker gjordes inte någon hälsoekonomisk utvärdering utifrån svenska förhållanden.

7 Etiska aspekter

Alla invasiva ingrepp, inklusive insättning av olika pacemakrar, är förknippade med risk för operationskomplikationer på både kort och lång sikt. Med detta i åtanke finns det ett etiskt dilemma vari man potentiell kan orsaka fysisk skada med insättning av CCM, en teknik som ej är tillräckligt utprövad och inte en del av sedvanlig behandlingsregim vid hjärtsvikt.

Sedan publikation av inkluderade artiklar inom ramen av projektet har det kommit nya läkemedel på marknaden som har visat sig mycket effektiva i behandlingen av hjärtsvikt. Med dessa nya läkemedel uppnår fler patienter förbättring av NYHA-klass och därmed livskvalitet samtidigt som risken för återinläggningar har sjunkit.

Ett annat etiskt dilemma är undanträngningseffekten. Om en ny metod införs på bred front kommer det dränera resurser ifrån en redan belastad verksamhet. Detta skulle kunna leda till förlängda köer för insättning av övriga typer av pacemakrar som är väl etablerade vid behandling av hjärtsvikt och övriga hjärtsjukdomar. Om CCM-behandling saknar kliniskt relevanta effekter på hjärtsvikt innebär även operationstraumat och eventuella komplikationer en påtaglig etisk konflikt. Vidare, om implantation för CCM-behandling innebär en relativt hög risk för komplikationer behöver den kliniska vinsten för patienter vara betydande för att risken skall vara motiverad.

8 Identifierade kunskapsluckor

Det saknas övertygande bevis för att tillägg med CCM-behandling har kliniskt relevant effekt på studerade kardio-pulmonella utfallsmått vid hjärtsvikt. Effekter på utvalda subgrupper med en ejektionsfraktion om 25-40% är kliniskt viktigt att studera i prospektiva studier. Då väsentlig placebo-effekt har setts i studier, och CCM-implantation möjliggör sham-behandling, kan detta med fördel vara en del av prospektiv kommande studiedesign.

9 Diskussion

Hjärtsvikt är ett vanligt, kroniskt sjukdomstillstånd med betydande konsekvenser för patienternas livskvalitet. Det medför en livslång farmakologisk behandling, upprepad behandling på sjukhus och för många patienter en förkortad livslängd. Även om den farmakologiska behandlingen är fundamentet för att begränsa symptom är även olika former av icke-farmakologiska interventioner aktuella för utvalda grupper. Cardiac contractility modulation (CCM) är den metod som är föremål för den aktuella HTA-analysen. CCM har lanserats som en elektrofysiologisk behandling som, till skillnad från en pacemaker eller defibrillator, är designad för att modulera kraften i hjärtkontraktionen men ej hjärtrytmen. CCM tillverkas av en enda fabrikant (Impulse Dynamics, New York, USA) och metoden blev godkänd för kliniskt bruk av FDA i USA 2019 och är även godkänd i Europa. Det råder dock tveksamhet om metoden innebär övertygande positiva effekter på studerade kardio-pulmonella variabler, livskvalitet, sjukhusvård och överlevnad. Detta återspeglas i att såväl europeiska (ESC) och brittiska (NICE) myndigheter i sina rekommendationer ej rekommenderar CCM utanför kliniska studier.

Det har endast genomförts ett fåtal randomiserade kliniska studier där CCM har jämförts med konventionell optimal medicinsk behandling för den aktuella patientgruppen. Samtliga studier har varit finansierade av tillverkaren av CCM-devicen. I den aktuella HTA-analysen har dessa funnits vara behäftade med metodologiska svagheter och risk för systematisk snedvridning. De kardio-pulmonella effektmått som undersökts har varit kliniskt relevanta, men effekten av CCM inte övertygande visats vara kliniskt relevant ur ett patientperspektiv. Föreliggande HTA-analys har undersökt total mortalitet, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, sjukhusbunden vårdtid, NYHA-klass förändring, livskvalitet enligt MLWHFQ och 6-minuters gångtest, förändring av VO_2 max samt allvarliga komplikationer av CCM-behandling. Analysen värderar det sammanvägda medicinska resultatet i de ingående studierna för respektive utfallsmått. Därtill bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten av effekten av CCM-behandling för de olika utfallsmåtten som otillräcklig (\oplus), begränsad ($\oplus\oplus$), måttlig ($\oplus\oplus\oplus$), hög ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). Tillförlitligheten återspeglar såväl det aktuella kunskapsläget som betydelsen framtida forskning kan få på bedömningen av effekten av CCM-behandling vid hjärtsvikt.

Som framgår av sammanställningen av resultaten under 3.3 ses begränsad tillförlitlighet ($\oplus\oplus$) i det vetenskapliga underlaget för att CCM-behandling inte påverkar mortalitet och 6-minuters gångtest, men förbättrar livskvalitet enligt MLWHFQ. Effekten på livskvalitet är dock så liten att det är tveksamt om den är kliniskt relevant enligt American Thoracic Society 2007.

För det vetenskapliga underlaget beträffande CCM-behandling avseende sjukhusinläggning för hjärtsvikt, NYHA-klass förändring, en förbättring av VO_2 max samt 6-minuters gångtest var

tillförlitligheten otillräcklig (⊕). Vårdtiden för inläggande sjukhusvård var ej rapporterad i de genomförda studierna så det kunde inte utvärderas.

Det ur ett patientnära perspektiv relevanta utfallsmåttet risk för allvarliga komplikationer (se 3.3.8) har i de ingående studierna ej rapporterats på ett enhetligt sätt vilket försvårat utvärderingen. Allvarliga CCM device- relaterade SAE har i den största randomiserade studien av Kadish 2011 särredovisats och inte inkluderats i det totala antalet SAE, vilket innebär att interventions- och kontrollgrupp inte väsentligt förefaller skilja sig från varandra. Tidsintervall för vilket komplikationer rapporteras för varierar väsentligt mellan studierna, Borggreffe 2008 endast för 12 veckor, Neelagaru 2006 24 veckor och Kadish 2011 för 50 veckor. Trots skillnaden i de rapporterade tidsintervallen, och med tanke på att samtliga studier varit finansierade av tillverkaren, är risken för komplikationer relaterade till CCM-behandling hög, 10-32%, och för detta har det vetenskapliga underlaget en hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕).

Det har publicerats ett flertal systematiska översikter som adresserat kardio-pulmonella utfallsmått och säkerhetsaspekter av CCM-behandling vid hjärtsvikt. Av de sju som identifierades i litteratursökningen befanns två, Giallauria 2014 och Giallauria 2020, vara behäftade med hög risk för systematisk snedvridning av resultaten. Båda fann att CCM var säkert och med signifikant klinisk effekt på kardio-pulmonella effektmått vid hjärtsvikt. De i den aktuella HTA-analysen ingående systematiska översikterna fann i stället att det vetenskapliga underlaget för att CCM är säkert eller har kliniskt signifikant och relevant effekt på hjärtats kontraktilitet var otillräckligt eller lågt (Radlberger 2011, Kwong 2012, Liu 2017). Ytterligare två systematiska översikter, Mando 2019 och Nadeem 2020, drog slutsatsen att CCM innebär positiva effekter på hjärtats kontraktilitet med förbättring av livskvalitet. Båda de senare inkluderade en studie av Abraham 2018 som består av patienter redan inkluderade i den tidigare randomiserade studien, FIX-HF-5 (Kadish 2011), varför dessa patienter ingår mer än en gång i de genomförda metaanalyserna. Abraham 2018 exkluderades ur föreliggande HTA-analys på grund av oklarheter i patienturval, hög risk för systematisk snedvridning och dubbelrapportering av patienter. Ingen av de systematiska översikterna har kunnat påvisa en sammantagen effekt på överlevnaden av CCM-behandling vid hjärtsvikt i de genomförda studierna. Samtliga systematiska översikter efterlyser större, väl genomförda RCT för att kunna påvisa en eventuell effekt på total överlevnad och kliniskt betydelsefulla effekter på fysiologiska variabler.

En subgruppsanalys ur Kadish 2011 antyder att det finns en subgrupp av de inkluderade patienterna som har en tydlig effekt av CCM-behandling: de med ejektionsfraktion om 25-40%. Dessa resultat är inte medtagna i föreliggande rapport eftersom analysen är gjord i efterhand och endast kan vara hypotesgenerande, vilket författarna också själva påpekat (Abraham 2011). Dock vore det lämpligt att i framtida studier fokusera på denna patientgrupp. I arbetet med den aktuella HTA-analysen har det

från sakkunniga dessutom påpekats att den fysiologiska effekten av CCM-behandling kan behöva längre uppföljning för att kunna användas i studier.

Kostnaden för att införa CCM i behandlingen av utvalda patienter med hjärtsvikt är betydande. De hälsoekonomiska konsekvenserna diskuteras mer ingående under avsnitt 6 Ekonomiska aspekter. Värt att notera är att de kalkyler och kostnadsmodeller som använts i tidigare undersökningar sannolikt baserats på överlevnadsvinster som genomförda RCT eller systematiska översikter inte har kunnat påvisa.

Nyttan med CCM-behandling behöver utvärderas ytterligare eftersom rapportens genomgång visar en osäker patientnytta samtidigt som interventionen är riskfylld och kostsam. Prospektiva RCT med längre uppföljningstid, helst med blindad försöksuppställning för effekter, behöver genomföras. Dessa bör genomföras och finansieras oberoende av tillverkaren.

Referenser

Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(9):710-7.

American Thoracic Society. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [Internet]. New York: American Thoracic Society; 2007 [updaterad 2009-11-04; citerad 2022-08-10] Tillgänglig via: <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/ko/pages/mlwhfq.html>

Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020.

Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2922-2932. doi: 10.1002/ehf2.12902.

Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):352-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005.

Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606-19. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.

Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(2):329-337.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.

- Kwong JS, Sanderson JE, Yu CM. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(9):1111-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x.
- Labrosciano C, Horton D, Air T, Tavella R, Beltrame JF, Zeitz CJ, et al. Frequency, trends and institutional variation in 30-day all-cause mortality and unplanned readmissions following hospitalisation for heart failure in Australia and New Zealand. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):31-40. doi: 10.1002/ejhf.2030.
- Lindmark K, Boman K, Olofsson M, Törnblom M, Levine A, Castelo-Branco A, et al. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol.* 2019;11:231-244. doi: 10.2147/CLEP.S170873.
- Liu X, Yang HJ, Ping HQ, Qiu S, Shi S, Yang B. The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure : A meta-analysis of clinical trials. *Herz.* 2017;42(8):766-775. English. doi: 10.1007/s00059-016-4514-5.
- Mando R, Goel A, Habash F, Saad M, Ayoub K, Vallurupalli S, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9769724. doi: 10.1155/2019/9769724.
- Maniadakis N, Fragoulakis V, Mylonas C, Sharma R, Coats AS. Economic Evaluation of Cardiac Contractility Modulation (CCM) Therapy with the Optimizer IVs in the Management of Heart Failure Patients. *The International Cardiovascular Forum Journal.* 2015;4:43-52. doi: 10.17987/icfj.v4i0.173.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, Illahi Y, Shah R. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Resynchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus.* 2020;12(9):e10627. doi: 10.7759/cureus.10627.
- Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1140-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.06.031.

NICE. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure: Interventional procedures guidance [IPG655]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Tillgänglig via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg655>

Radlberger P, Adlbrecht C, Mittermayr T. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure refractory to drug treatment. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(2):43-6.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en handbok. 3. uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2017.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig via: <https://www.sbu.se/metodbok>.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group 2013. Tillgänglig via: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1219-1236. doi: 10.1007/s40273-020-00952-0.

Witte K, Hasenfuss G, Kloppe A, Burkhoff D, Green M, Moss J, et al. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1178-1187. doi: 10.1002/ehf2.12526.

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare

- Rasmus Borgquist, överläkare, enhetsansvarig för cardiac devices, arytmisektionen, VO Hjärt- och lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus. Regionalt processansvarig (RPL), Region Skåne.

Sakkunniggrupp

- Rasmus Borgquist, överläkare vid Sektion arythmi vid Skånes universitetssjukhus, docent, kardiologi.
- Jakob Lundgren, specialistläkare vid Sektion hjärtsvikt och klaffsjukdomar vid Skånes universitetssjukhus, medicine doktor, kardiologi.
- Ävar Ulfarsson, specialistläkare vid Sektion hjärtsvikt och klaffsjukdomar vid Skånes universitetssjukhus, doktorand, kardiologi.

HTA syd

- Jacob Engellau, överläkare, docent, HTA-handledare
- Folke Johnsson, överläkare, docent, ansvarig HTA-handledare
- Karin Sandqvist, informationsspecialist
- Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent
- Erik Wikström, informationsspecialist

Externa granskare¹

- Fredrik Gadler, överläkare, Docent, M.E. Kardiologi, Karolinska Universitetssjukhuset
- Lina Leander, projektledare, fil dr, SBU

Intressekonflikter och jäv

Rasmus Borgqvist har utfört ett mindre uppdrag till Impulse Dynamics, har forskningsanslag från Boston Scientific och föreläsningarsvode från Medtronic, Abbott och Biotronik.

Fredrik Gadler har forskningsanslag från Medtronic och Boston Scientific.

¹ HTA syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

Impulse Dynamics är tillverkare av CCM. Medtronic och Boston Scientific är tillverkare av konventionella pacemakers och hjärtsviktspace-makers.

Jävsdeklarationer för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga på HTA syd.

Projekttid

Fas	Datum
Projektnominering	2021-11-10
Projektstart:	2022-01-24
Avslutande litteratursökning	2022-06-21
Publiceringsdatum	2022-09-13

Appendix B: Sökstrategier och databaser

1 Embase via Ovid

Embase <1974 to 2022 June 20> via Ovid

Datum: 2022-06-21, antal träffar: 204

#	Query	Results
1	Cardiac contracti* modulat*.mp.	297
2	((electric* or cardio* or cardiac) adj1 (current* or microcurrent* or signal* or impuls* or puls*)).mp.	38 921
3	ccm.mp.	6 124
4	2 or 3	44 967
5	(device* or therap*).mp.	10 378 513
6	(((((electric* or cardio* or cardiac) adj1 (current* or microcurrent* or signal* or impuls* or puls*)) or ccm) adj5 (device* or therap*)).mp.	1 282
7	(Optimizer? adj2 (smart or device* or system or III or IV)).mp.	78
8	Impulse Dynamics.mp.	38
9	7 or 8	98
10	6 or 9	1 328
11	heart failure.mp. or exp heart failure/	635 690
12	10 and 11	306
13	1 or 12	436
14	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1 156 753
15	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2 427 150
16	14 or 15	2 487 302
17	13 not 16	406
18	limit 17 to ("conference review" or conference abstract or conference paper or editorial or letter or note)	146
19	17 not 18	260
20	limit 19 to (danish or english or icelandic or norwegian or swedish)	217
21	limit 20 to yr="2004 -Current"	204

2 Medline ALL via Ovid

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 01, 2022> via Ovid

Datum: 2022-06-21, antal träffar: 158

#	Query	Results
1	Cardiac contracti* modulat*.mp.	159
2	((electric* or cardio* or cardiac) adj1 (current* or microcurrent* or signal* or impuls* or puls*)).mp.	25 088
3	ccm.mp.	4 386
4	2 or 3	29 435
5	(device* or therap*).mp.	7 311 062

6	(((electric* or cardio* or cardiac) adj1 (current* or microcurrent* or signal* or impuls* or puls*)) or ccm) adj5 (device* or therap*).mp.	734
7	(Optimizer? adj2 (smart or device* or system or III or IV)).mp.	29
8	Impulse Dynamics.mp.	13
9	7 or 8	35
10	6 or 9	755
11	heart failure.mp. or exp heart failure/	238 351
12	10 and 11	133
13	1 or 12	216
14	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal/	1 976 343
15	Animals/ not (animals/ and humans/)	4 986 000
16	14 or 15	5 209 034
17	13 not 16	195
18	limit 17 to (editorial or letter)	8
19	17 not 18	187
20	limit 19 to (danish or english or icelandic or norwegian or swedish)	164
21	limit 20 to yr="2004 -Current"	158

3 Cinahl FullText via Ebsco

Datum: 2022-06-22 13:46, antal träffar: 88 (Omvänd ordning, slutresultatet överst)

#	Query	Results
S31	S30 AND PY 2004-	88
S30	S23 NOT S29	95
S29	S27 NOT S28	585,831
S28	TI human* OR AB human* OR MH Human+	2,719,613
S27	S24 OR S25 OR S26	1,452,190
S26	AB animal* OR rat* OR mouse OR mice OR rabbit* OR dog* OR cat* OR sheep* OR lamb* OR pig* OR cattle OR bovine OR monkey*	1,301,366
S25	TI animal* OR rat* OR mouse OR mice OR rabbit* OR dog* OR cat* OR sheep* OR lamb* OR pig* OR cattle OR bovine OR monkey*	253,640
S24	MH Animals+	101,565
S23	S21 AND S22	130
S22	LA English OR LA Danish OR LA Norwegian OR LA Swedish	7,981,892
S21	S19 NOT S20	131
S20	PT conference* OR PT commentary OR PT editorial OR PT letter OR PT note	854,290
S19	S3 OR S18	133
S18	S16 AND S17	96
S17	heart failure OR MH Heart Failure+	73,792
S16	S10 OR S15	1,410
S15	S13 OR S14	50
S14	Impulse Dynamics	0
S13	S11 W2 S12	50
S12	Smart OR device* OR system OR III OR IV	886,210
S11	Optimizer	118
S10	S8 W5 S9	1,364

S9	device* OR therap*	1,986,173
S8	S6 OR S7	4,830
S7	CCM	935
S6	S4 W1 S5	3,895
S5	current* OR microcurrent* OR signal* OR impuls* OR puls*	584,318
S4	electro* OR cardio* OR cardiac	689,052
S3	S1 OR S2	58
S2	MH Cardiac Contractility Modulation Systems	8
S1	cardiac contract* modulat*	58

4 Cochrane Library

Datum: 2022-06-21, antal träffar: 88

#	Search	Hits
#1	(cardiac contract* modulat*):ti,ab,kw	116
#2	(CCM):ti,ab,kw	369
#3	(device* OR therap*):ti,ab,kw	864609
#4	#2 AND #3	200
#5	(Optimizer):ti,ab,kw	61
#6	(Smart OR device* OR system OR III OR IV):ti,ab,kw	58561
#7	#5 AND #6	26
#8	(Impulse Dynamics):ti,ab,kw	33
#9	#7 OR #8	55
#10	#4 OR #9	244
#11	("heart failure"):ti,ab,kw	32542
#12	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	10439
#13	#11 OR #12	32565
#14	#10 AND #14	38
#15	#1 OR #18	125
#16	(conference*):pt	198887
#17	("commentary"):pt	6
#18	("editorial"):pt	2939
#19	("letter"):pt	13434
#20	(note):pt	9800
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	225063
#22	#15 NOT #21	103
#23	("animal"):ti,ab,kw	820375
#24	(animals):ti,ab,kw	15662
#25	("rat"):ti,ab,kw	2391
#26	(rats):ti,ab,kw	2982
#27	("mouse"):ti,ab,kw	5265
#28	(mice):ti,ab,kw	5265
#29	("rabbit"):ti,ab,kw	1258
#30	(rabbits):ti,ab,kw	1077
#31	("dog"):ti,ab,kw	1274
#32	(dogs):ti,ab,kw	1336
#33	("cat"):ti,ab,kw	2997
#34	(cats):ti,ab,kw	576
#35	("sheep"):ti,ab,kw	497

#36	(lamb):ti,ab,kw	195
#37	("pig"):ti,ab,kw	916
#38	(pigs):ti,ab,kw	621
#39	(cattle):ti,ab,kw	1674
#40	("bovine"):ti,ab,kw	2801
#41	("monkey"):ti,ab,kw	269
#42	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	44186
#43	("human"):ti,ab,kw	662743
#44	(humans):ti,ab,kw	660079
#45	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	647921
#46	#43 OR #44 OR #45	1141077
#47	#42 NOT #46	8413
#48	#22 NOT #47	101
#49	#48 with Publication Year from 2004 to present, in Trials	88

5 Web of Science

Datum: 2022-06-21, antal träffar: 175 (Omvänd ordning, slutresultatet överst)

18	(#17) AND PY=(2004-2022)	175
17	#15 AND #16	182
16	LA=(English OR Danish OR Icelandic OR Norwegian OR Swedish)	72,664,909
15	#13 NOT #14	206
14	DT=(Meeting Abstract OR Meeting Summary OR Commentary OR Editorial Material OR Letter OR Note)	14,983,890
13	#11 NOT #12	291
12	TS=(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset*)	5,075,008
11	#1 OR #10	388
10	#8 AND #9	206
9	TS=("heart failure")	281,600
8	#4 OR #7	2,109
7	#5 OR #6	71
6	TS=("Impulse Dynamics")	23
5	TS=(Optimizer? NEAR/2 (smart or device* or system or III or IV))	48
4	#2 OR #3	2,042
3	TS=(CCM NEAR/5 (device* or therap*))	186
2	TS=((((electric* or cardio* or cardiac) NEAR/1 (current* or microcurrent* or signal* or impuls* or puls*)) NEAR/5 (device* or therap*))	1,861
1	TS=("Cardiac contracti* modulat*")	255

HTA-rapporter söktes på följande HTA-sidor:

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

VGR – Västra Götalandsregionens HTA-centrum

Region Stockholm – Metodrådet Stockholm-Gotland

CAMTÖ - Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik i Örebro läns landsting (Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro) – HTA-enheten

Sydöstra sjukvårdsregionen – Metodrådet

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Kunnskapssenteret – Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjensten (FHI). Norge

FinCCHTA - Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment, Finland

DEFACTUM – Danmark

INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment

EUNETHTA – European Network for Health Technology Assessment

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, UK

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

AHRQ – Agency for Healthcare and Quality, USA

NIHR – National Institute for Health Research, UK

ICER – Institute for Clinical and Economic Review, USA

Epistemonikos – Database of the best Evidence-Based Health Care, Epistemonikos Foundation, Chile

Följande sökord användes:

cardiac – svenska och nordiska sidor

CCM – alla sidor

cardiac contractility modulation – internationella sidor

Hittade intressanta HTA-rapporter:

Adlbrecht C, Radlberger P & Felder-Puig R. Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz. Wien: Ludwig Boltzmann Institute für Health Technology Assessment; 2008 (uppdaterad 2009 och 2010) – inkluderades inte i vår studie (på tyska)

Pågående studier söktes i följande databaser:

ClinicalTrials.gov – U.S National Library of Medicine (NLM), National Institute of Health (NIH), USA

ISRCTN – BioMed Central (BMC), UK

ICTRP – International Clinical Trials Registry Platform, World Health Organisation (WHO)

PROSPERO – International prospective register of systematic reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), UK

Följande sökord användes:

cardiac contractility modulation – enbart ISRCTN

CCM – alla utom ClinicalTrials.gov

Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Relevance and study quality
<p>Abraham 2011 Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. <i>J Card Fail.</i> 2011;17(9):710-7</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Borggreffe 2008 Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. <i>Eur Heart J.</i> 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020.</p>	<p>Relevant Low risk of bias</p>
<p>Kadish 2011 Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. <i>Am Heart J.</i> 2011;161(2):329-337.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Neelagaru 2006 Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. <i>Heart Rhythm.</i> 2006;3(10):1140-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.06.031.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>

Included studies (systematic reviews)	Overall rating Comments
<p>Kwong 2012 Kwong JS, Sanderson JE, Yu CM. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2012;35(9):1111-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x.</p>	<p>Low risk of bias</p>

<p>Liu 2017 Liu X, Yang HJ, Ping HQ, Qiu S, Shi S, Yang B. The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure : A meta-analysis of clinical trials. Herz. 2017;42(8):766-775. English. doi: 10.1007/s00059-016-4514-5.</p>	Low risk of bias
<p>Mando 2017 Mando R, Goel A, Habash F, Saad M, Ayoub K, Vallurupalli S, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Cardiovasc Ther. 2019;2019:9769724. doi: 10.1155/2019/9769724.</p>	Low risk of bias
<p>Nadeem 2020 Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, Illahi Y, Shah R. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2020;12(9):e10627. doi: 10.7759/cureus.10627.</p>	Low risk of bias
<p>Radlberger 2011 Radlberger P, Adlbrecht C & Mittermayr T. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure refractory to drug treatment. Exp Clin Cardiol. 2011;16(2):43-6.</p>	Low risk of bias

	A1 – selektions bias	A2 – behandlingsbias	A3 – Bedömningsbias	A4 – Bortfallsbias	A5 – Rapporteringsbias	A6 – Intressekonfliktsbias	Sammanfattande bedömning av bias
Abraham 2011	medelhög	låg	låg	låg	låg	hög	medelhög
Abraham 2018	hög	låg	låg	hög	låg	hög	hög
Borggreffe 2008	låg	låg	låg	låg	låg	hög	låg
Kadish 2011	medelhög	låg	låg	hög	låg	hög	medelhög
Neelagaru 2006	medelhög	låg	låg	låg	låg	hög	medelhög

Kvalitetsgranskning av artiklar, se avsnitt 2.1.2.

	Bedömer Du att tolkningen av fynden tog hänsyn till alla de eventuella brister som kunnat identifierats i domän 1–4?	Bedömer Du att man övervägt hur relevanta de identifierade studiernas var för översiktens forskningsfråga?	Bedömer Du att författarna undvek att framhäva resultat på grund av statistisk signifikans?	Sammantagen risk för bias bedöms som
<u>Radlberger 2011</u>	Ja	Ja	Ja	Låg
Kwong 2012	Ja	Ja	Ja	Låg
Giallauria 2014	Troligen nej	Ja	Ja	Hög
Liu 2017	Ja	Ja	Ja	Låg
Mando 2019	Troligen ja	Ja	Troligen nej	Låg
Nadeem 2020	Ja	Ja	Ja	Låg
Giallauria 2020	Nej	Ja	Nej	Hög

Kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt ROBIS, utförd av författarna FJ och JE

** Domän 1-4: 1. Syfte och kriterier för urval av studier, 2. Identifikation och val av studier, 3. Bedömning av studier och dataextraktion, 4. Analys och syntes*

Appendix D: Exkluderade artiklar

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
<p>Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. <i>JACC Heart Fail.</i> 2018;6(10):874-883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, Hasenfuss G, Kuck KH, Boscardin J, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. <i>J Card Fail.</i> 2015;21(1):16-23.</p>	<p>Not relevant Planned study protocol</p>
<p>Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, Ohlow MA, Röger S, Goette A, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019;21(9):1103-1113. doi: 10.1002/ejhf.1374.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A & Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. <i>Int J Cardiol.</i> 2016;209:291-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, Morley D, Rao I, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021;23(7):1160-1169. doi: 10.1002/ejhf.2202.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. <i>Int J Cardiol.</i> 2015;183:76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo BH, Burkhoff D, Chan JY, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. <i>Int J Cardiol.</i> 2016;206:122-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>

<p>Matta M, Devecchi C, De Vecchi F, Barbonaglia L, Gravelone M, Occhetta E, et al. Cardiac contractility modulation in left ventricular systolic dysfunction: one-year experience in a pilot study and design of a prospective registry. <i>Minerva Cardiol Angiol.</i> 2021;69(1):15-24. doi: 10.23736/S2724-5683.20.05219-6.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Müller D, Remppis A, Schauerte P, Schmidt-Schweda S, Burkhoff D, Rousso B, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2017;106(11):893-904. doi: 10.1007/s00392-017-1135-9.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2004;15(4):418-27. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Röger S, Said S, Kloppe A, Lawo T, Emig U, Rousso B, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. <i>J Cardiol.</i> 2017;69(1):326-332. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.06.015.</p>	<p>Not relevant Wrong intervention</p>
<p>Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, Neuss M & Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. <i>Europace.</i> 2011;13(10):1436-44. doi: 10.1093/europace/eur153.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Stix G, Borggreffe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Böcker D, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. <i>Eur Heart J.</i> 2004;25(8):650-5. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.027.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Tschöpe C, Butler J, Farmakis D, Morley D, Rao I & Filippatos G. Clinical effects of cardiac contractility modulation in heart failure with mildly reduced systolic function. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020;7(6):3531–5. doi: 10.1002/ehf2.13126.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Witte K, Hasenfuss G, Kloppe A, Burkhoff D, Green M, Moss J, et al. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration. <i>ESC Heart Fail.</i> 2019;6(6):1178-1187. doi: 10.1002/ehf2.12526.</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>

Excluded studies (review articles)	Overall rating Motif for exclusion
<p>Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2922-2932. doi: 10.1002/ehf2.12902.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2014;175(2):352-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>

Appendix E: Pågående studier

Ongoing studies per 2022-06-17

Registration number	Study titel	Status	Estimated completion	Interventions	Results	URL
NCT05167799	Cardiac Contractility Modulation Therapy in Amyloid Cardiomyopathy Patients With Heart Failure (AMY-CCM)	Recruiting	Jun 2024	Implantation with CCM device according to indications	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05167799
NCT04902079	Observational and Prospective Registry on Cardiac Contractility Modulation (CCM) Therapy (REPORT-CCM)	Recruiting	Dec 2023	Device for Cardiac Contractility Modulation Therapy (CCM)	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04902079
NCT04904393	Subanalysis in Patients With CARDIoLAMinopathy Enrolled to REPORT-CCM Registry (CARDILAM-CCM)	Recruiting	Dec 2023	Implant of the device for Cardiac Contractility Modulation (CCM) Therapy	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04904393
NCT04327323	Italian Registry on Cardiac Contractility Modulation Therapy	Recruiting	Sept 2023	CCM device implantation	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327323

NCT05064709	Assessment of CCM in HF With Higher Ejection Fraction (AIM HIGHer)	Recruiting	Feb 2026	Cardiac Contractility Modulation Therapy via OPTIMIZER™ Smart Mini System	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064709
NCT03970343	Post Approval Study (PAS) of the OPTIMIZER Smart and CCM Therapy	Recruiting	Mar 2026	OPTIMIZER Smart System	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970343
NCT04755569	Optimizer System With ODOCOR II CCM™ Leads	Recruiting	Dec 2024	A prospective, multi-center, single arm open label study, 12-month study of 400 ODOCOR II CCM™	No results available	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04755569
DRKS00027533	Effect of cardiac contractility modulation on the longitudinal strain in patients with chronic heart failure (CCM strain)	Recruiting ongoing		<p>Patients after immediate CCM (cardiac contractility modulation) implantation, 14 days after inclusion in the study</p> <p>Patients after delayed CCM (cardiac contractility modulation) implantation, 3 months after inclusion in the study</p>	No results available	https://www.drks.de/drks_web/setLocale_EN.do

Appendix F: Summary of included studies

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion (I): Exclusion (E) Follow-up (F) Drop-out (D) ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Risk of bias Comments
Kadish 2011 USA	Multicenter I: CCM+OMT 215 pts C: OMT 213 pts 1:1, no details Not blinded n.s.	I: NYHA class III or IV, EF<35%, sinus rhythm, ICD, QRS<130ms E: recent hosp, MI, CABG, PCI, inotrope drugs F: 6 mos, safety 12 mos D: I: 12.6%, C: 11.3% ITT	VAT: -0.14 ml/kg/min pVO ₂ , MLWHFQ, NYHA see Fig 2 in paper Safety: 112 events	VAT: -0.14 ml/kg/min pVO ₂ , MLWHFQ, NYHA see Fig 2 in paper Safety: 103 events	Intermediate Supported by manufacturer
Neelagaru 2006 USA	Multicenter I: active 25 pts C: sham 24 pts	I: NYHA class III or IV, EF<35%, sinus rhythm, ICD	Hospitalization 24 wks: 16%	Hospitalization 24 wks: 38%	Intermediate Supported by manufacturer

	Envelope Blinded Ejection fraction, VAT, pVO ₂ sign worse in I	E: pVO ₂ <11ml/kg/mg, MI, hospitalized, angina F: 12, 24 wks No drop-outs ITT	NYHA-class 24 wks: 19,45,36 MLWHFQ 24 wks: -18.3±4.8 EF: +1.8±0.8 6MWT, VAT, pVO ₂ see figures in paper	NYHA-class 24 wks: 18,52,30 MLWHFQ 24 wks: -16.2±5.9 EF: +1.3±1.6 6MW, VAT, pVO ₂ see figures in paper	
Borggreffe 2008 Germany	Prospective, double-blind RCT with cross-over after 12 wks, study ended at 24 wks Envelope Group 1: 80 pts, Active-to-sham Group 2: 84 pts, Sham-to-active Baseline balanced	I: NYHA class ≥ II, LVEF < 35%, pVO ₂ 10-20 mL/min/kg, stable HF-medication, Responsive to CCM E: Eligible for CRT, AF, AMI < 3 mos, Significant AP, Hospitalized for HF < 30 days, ≥ 8900- PVCs/24 h (Holter)	Group 1: Period 1 (active CCM): pVO ₂ : 0.40 ± 0.37 MLWHFQ: -12.1 ± 1.8 6MWT: 16.9 ± 8.9 Group 2: Period 1 (sham CCM): pVO ₂ : 0.37 ± 0.41 MLWHF: -9.7 ± 2.0 6MWT: 10.8 ± 8.	Group 1: Period 2 (Inactivated CCM): pVO ₂ : -0.46 ± 0.33 MLWHFQ: -7.4 ± 2.2 6MWT: 6.3 ± 10.4 Group 2: Period 2 (Activated CCM): pVO ₂ 0.53 ± 0.45 MLWHF -10.4 ± 2.1 6MWT 19.6 ± 9.1	Low Supported by manufacturer
Abraham 2011 USA	Subgroup analysis from FIX-HF-5 (Kadish 2011) Multicenter	I: NYHA class III, EF ≥ 25%, sinus rhythm, ICD, QRS<130ms E: recent hosp, MI, PCI, CABS, inotrope drugs	ΔVAT: 0.10 ± 0.26 ml/kg/min ΔpVO ₂ : 0.34 ± 3.11	ΔVAT: -0.54 ± 1.83 ml/kg/min ΔpVO ₂ : - 0.97 ± 2.31	Intermediate Supported by manufacturer

	I: CCM+OMT 109 pts C: OMT 97 pts 1:1, no details Not blinded n.s.	Evaluated at 6 mos; safety 12 mos ITT	Δ MLWHFQ: - 10 points in 59% Δ NYHA - \geq 1 in 44% SAE: 135 events Deaths: 4	Δ MLWHFQ: - 10 points in 42% Δ NYHA - \geq 1 in 23% SAE: 130 events Deaths: 2	
--	---	--	---	---	--

ITT = Intention To Treat; PP = Per Protocol; CCM = Cardiac Contractility Modulation; OMT = Optimal Medical Treatment; n.s. = no score; NYHA = New York Heart Association; EF = Ejection Fraction; ICD = Implantable Cardioverter Defibrillator, QRS = Q, R and S wave; MI = Myocardial Infarction; CABG = Coronary Artery Bypass Grafting; PCI = percutaneous coronary intervention; VAT = Ventilatory Anaerobic Threshold; pVO₂ = Peak Volume Oxygen; MLWHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; RCT = Randomized Controlled Trial; CRT = Cardiac Resynchronization Therapy; AF = Arterial Fibrillation; AMI = Acute Myocardial Infarction; AP = Angina Pectori; PVC = Premature Ventricular Contraction; 6MWT = 6 Minutes Walk Test; SAE = Serious Adverse Event

Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier

Utfallsmått	Artiklar (år)	Studie (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
O1 Total mortalitet	Abraham 2011	206	Total mortalitet	I: 4/109 C: 2/97 n.s. 50 v	
	Borggreffe 2008	164	Total mortalitet	I (Aktiv CCM): 2/84 C (Inaktiv CCM): 2/80 n.s 24 v	
	Kadish 2011	428	Total mortalitet	I: 13/215 C: 7/213 n.s. 50 v	

	Neelagaru 2006	49	Total mortalitet	I: 0/25 C:1/24 n.s. 24 v	
O2 Sjukhus- inläggning för hjärtsvikt	Borggreffe 2008	164	Antal totala inläggningar	I (Aktiv CCM): 41 på 31 pat. C (Inaktiv CCM): 46 på 31 pat. n.s. 24 v	
O3 Vårdtid					
O4 NYHA-klass förändring	Abraham 2011	206	NYHA - ≥1 klass	I: 44% C: 23% 24 v	I bättre
	Borggreffe 2008	164	NYHA	Ej angivet n.s.	
	Kadish 2011	428	NYHA	I figur p=0.03 24 v	I bättre

	Neelagaru 2006	49	NYHA	Ej angivet n.s. 24 v	
O5 MLWHFQ	Abraham 2011	206	MLWHFQ \geq 10 poängs minskning	I: 59% C: 42% 24 v	I bättre
	Borggreffe 2008	164	MLWHFQ	I (Aktiv CCM) Grupp 1, period 1: -12.1 \pm 1.8 Grupp 2, period 2: - 10.4 \pm 2.1 C (Inaktiv CCM): Grupp 2, period 1: - 9.7 \pm 2.0 Grupp 1, period 2: - 7.4 \pm 2.2 24 v	p=0.03
	Kadish 2011	428	MLWHFQ	p <0.0001 24 v	I bättre

	Neelagaru 2006	49	MLWHFQ	n.s. 24 v	
O6 VO₂ max	Abraham 2011	206	ΔpVO_2	I: 0.34 + 3.22 C: - 0.97 ± 2.31 24 och 50 v	I bättre (p=0.001)
	Borggreffe 2008	164	pVO ₂	I (Aktiv CCM): Grupp 1, period 1: 0.40 ± 0.37 Grupp 2, period 2: 0.53 ± 0.45 C (Inaktiv CCM): Grupp 2, period 1: 0.37 ± 0.41 Grupp 1, period 2: - 0.46 ± 0.33 24 v	p=0.032
	Kadish 2011	428	pVO ₂	Figur p=0.03 24 v	I bättre

	Neelagaru 2006	49	pVO ₂	Figur n.s. 24 v	
O7 6-minuters gångtest	Abraham 2011	206	6MWT (m)	Figur p=0.044 24 v	I bättre
	Borggreffe 2008	164	6MWT (m)	I (Aktiv CCM) Grupp 1, period 1: 16.9 ± 8.9 Grupp 2, period 2: 19.6 ± 9.1 C (Inaktiv CCM): Grupp 2, period 1: 10.8 ± 8.8 Grupp 1, period 2: - 6.3 ± 10.4 24 v	n.s.
	Kadish 2011	428	6MWT (m)	Figur n.s. 24 v	

	Neelagaru 2006	49	6MWT (m)	Figur n.s. 24 v	
O8 Komplikationer (SAE)	Abraham 2011	206	SAE	I: 135 events (60 pat) C: 130 (46 pat) n.s. 50 v	
	Borggreffe 2008	164	SAE	I: 45 (41) C: 48 (40) n.s. 12 v	
	Kadish 2011	428	SAE	I: 373 (158) C: 335 (123) n.s. 50 v	I: Inkluderar device- relaterade SAE och misslyckad implantation
	Neelagaru 2006	49	SAE	I: 8 (7) C: 15 (8) 24 v	

O9 CCM device- relaterade SAE	Abraham 2011	109 (CCM)	device-relaterade SAE	10 events (9 patienter)	CCM device- relaterade blödningar eller infektioner ej särredovisade
	Borggreffe 2008	164	device-relaterade SAE	14 events (13 patienter)	ICD-sensing defects i ytterligare 5 fall, möjligen device relaterade
	Kadish 2011	210	device-relaterade SAE	30 (27)	
	Neelagaru 2006	49	device-relaterade SAE	8	Antal patienter ej angivet

n.s. = värde ej anggett; CCM = Cardiac Contractility Modulation; NYHA = New York Heart Association; MLWHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; VO₂ max = maximal syreupptagning; pVO₂ = högsta syreupptagningsförmåga; 6MWT = 6 minuters gångtest; SAE = allvarlig komplikation

Appendix H: Evidensgradering

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Total mortalitet (O1)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			Total tillförlitlighet
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			
O1	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	0	0	0	-1	0	0	0	⊕⊕
Slutsats	Möjlig ingen skillnad i mortalitet mellan CCM som tillägg till OMT och OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet pga kort uppföljningstid och publikationssnedvridning pga enbart industrisponsrade studier.								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Sjukhusinläggning för hjärtsvikt (O2)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			Total tillförlitlighet
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			
O2	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	⊕
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet pga oblandad studie (Kadish 2011), relevans pga otydlig rapportering i studierna och publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: NYHA-klass förändring (O4)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O4	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publications snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	⊕
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar NYHA-klass (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet, samstämmighet och publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: MLWHFQ förändring (O5)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O5	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publications snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	0	0	0	-1	0	0	0	⊕⊕
Slutsats	MLWHFQ kan möjligen förbättras av CCM-behandling (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet och publikationssnedvridning. Den kliniska relevansen av effekten tveksam. Inga grunddata från Kadish 2011 försvårar bedömningen.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: VO2 max (O6)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O6	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	⊕
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om CCM-behandling påverkar VO2 max (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet, relevans pga stor placebo-effekt och publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: Sex minuters gång- test (O7)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O7	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-1	0	0	0	-1	0	0	0	⊕⊕
Slutsats	Ingen skillnad i sex minuters gångtest mellan CCM som tillägg till OMT och OMT (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet och publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: Komplikationer (SAE) (O8)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O8	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	-2	0	0	0	-1	0	0	0	⊕
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om SAE är vanligare vid CCM-behandling än vid OMT (otillräcklig tillförlitlighet ⊕).								
Kommentar	Avdrag för kvalitet pga undermålig rapportering och publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: CCM device- relaterade SAE (O9)		3 ingående RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O9	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Borggreffe 2008, Kadish 2011, Neelagaru 2006)	0	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕⊕
Slutsats	Risken för device-relaterade komplikationer vid CCM-behandling inom 3-12 månader är 10-32% (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕).								
Kommentar	10 – 32% i de ingående studierna.								



Region Skåne
HTA syd

ISBN 978-91-987655-3-3