

Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14-2013

Metodevurdering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten anbefalte i 2008 at hjertepumpe (left ventricular assist device-LVAD) bare bør tilbys pasienter for en avgrenset periode, for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon. Spørsmål om å revurdere anbefalingen er reist, og vi har oppsummert forskning om LVAD som varig behandling. Et søk i juni 2013 ga en RCT fra 2009 som sammenlignet andre- og førstegenerasjons LVAD, noen få nyere prospektive pasientserier, registerdata og to relevante internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. **Hovedfunn:** •LVAD kan gi forlenget levetid og økt livskvalitet for nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet, sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Hvor stor effekt LVAD kan gi, er usikkert. •Det foreligger ikke sammenlignende studier av LVAD og hjertetransplantasjon. •De vanligste komplikasjonene ved LVAD er blødning, infeksjon, behov for pumpe-skifte, hjerneslag og høyresidig hjertesvikt. Komplikasjonene er hovedårsak til død de to første årene etter innsetting av pumpe. •Kostnadene ved LVAD er

- Tittel** Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt
- English title** Left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy for patients with endstage heartfailure
- Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Ansvarlig** Magne Nylenna, direktør
- Forfattere** Lauvrak, Vigdis, prosjektleder, *forsker, Kunnskapssenteret*
Skår, Åse, *seniorrådgiver, Kunnskapssenteret*
Arentz-Hansen, Helene, *forsker, Kunnskapssenteret*
Hamidi, Vida *helseøkonom, Kunnskapssenteret*
Fure, Brynjar, *forskningsleder, Kunnskapssenteret*
- ISBN** 978-82-8121-640-2
- ISSN** 1890-1298
- Rapport** Nr 14 – 2013
- Publikasjonstype** Metodevurdering
- Antall sider** 73 (121 inklusiv vedlegg)
- Oppdragsgiver** Helsedirektoratet
- Emneord(MeSH)** Heart Failure, Heart-Assist Devices
- Sitering** Lauvrak V, Skår Å, Arentz-Hansen H, Hamidi V, Fure B. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 14–2013. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2013.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.
- Kunnskapssenteret vil takke Arnt Fiane, Odd Geiran, Einar Gude, Gro Sørensen, Vinod Kumar Mishra, Truls Myrmel og Morten Grundtvig for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet.
- Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, november 2013

Hovedfunn

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten anbefalte i 2008 at hjertepumpe (left ventricular assist device-LVAD) bare bør tilbys pasienter for en avgrenset periode, for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon. Spørsmål om å revurdere anbefalingen er reist, og vi har oppsummert forskning om LVAD som varig behandling. I 2008 forelå det en randomisert kontrollert studie (RCT) som sammenlignet førstegenerasjons LVAD med optimal medisinsk behandling. Et søk i juni 2013 ga en RCT fra 2009 som sammenlignet andre- og førstegenerasjons LVAD, noen få nyere prospektive pasientserier, registerdata og to relevante internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. Våre hovedkonklusjoner er:

- LVAD kan gi forlenget levetid og økt livskvalitet for nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet, sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Hvor stor effekt LVAD kan gi, er usikkert.
- Det foreligger ikke sammenlignende studier av LVAD og hjertetransplantasjon.
- De vanligste komplikasjonene ved LVAD er blødning, infeksjon, behov for pumpekifte, hjerneslag og høyresidig hjertesvikt. Komplikasjonene er hovedårsak til død de to første årene etter innsetting av pumpe.
- Kostnadene ved LVAD er lavere enn i 2008, men fremdeles høye. Det er usikkerhet knyttet til internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. Det foreligger ikke en norsk kostnadseffektivitetsanalyse.
- Et tilbud om LVAD som varig behandling, men også ikke å tilby LVAD som varig behandling, gir etiske utfordringer.

Tittel:

Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Juni 2013.

Fagekspert :

Amt Fiane, Odd Geiran, Einar Gude, Gro Sørensen, Vinod Kumar Mishra, OUS. Truls Myrmel, UNN, Morten Grundtvig, Norsk hjertesviktregister.

Sammendrag

Bakgrunn

Hjertetransplantasjon er per i dag foretrukken langtidsbehandling for egnede pasienter med alvorlig hjertesvikt. Antallet donorhjerter er begrenset, og ikke alle pasienter kan gjennomgå en transplantasjon. Implanterbare hjertepumper som helt eller delvis avhjelper venstre hjertekammer (left ventricular assist device, LVAD) er foreslått som varig behandlingsalternativ ved alvorlig hjertesvikt. I vår rapport fra 2008 konkluderte vi med at LVAD kan gi forlenget overlevelse og bedring av livskvalitet, men at antallet komplikasjoner var høyt, at effekten avtok raskt og at kostnadene forbundet med behandlingen var svært høye. Nyere pumper var under utvikling og utprøving. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten anbefalte i 2008 at LVAD bare bør tilbys pasienter for en avgrenset periode, for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon. Spørsmål om å revurdere anbefalingen fra 2008 er reist, og vi har på oppdrag fra Helsedirektoratet oppsummert forskning om LVAD som varig behandling.

Metodikk

Metodevurderingen er avgrenset til spørsmål om LVAD som varig behandling for voksne med alvorlig hjertesvikt. Vi har belyst spørsmål om klinisk effekt, sikkerhet og kostnader basert på et systematisk litteratursøk i juni 2013 etter metodevurderinger (HTA-rapporter), systematiske oversikter, studier med relevante kontrollgrupper (inkludert randomiserte kontrollerte studier (RCTer)), prospektivt innsamlede registerdata med angivelse av frafall og oppfølgingstid og alle studier av norske erfaringer. Vi har besvart spørsmål om sykdom, teknologi og etiske utfordringer basert på utvalgte siterte kilder og innspill fra norske fageksperter. Vi har ikke gjennomført kostnadseffektivitetsanalyser eller omfattende organisatoriske konsekvensanalyser.

Resultat

Sykdom og teknologibeskrivelse

Alvorlig hjertesvikt

Hjertesvikt er en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe nok blod til å dekke kroppens behov. Den vanligste årsaken til hjertesvikt er forsnevring eller tilstopping av

kransarteriene. Pasienter med alvorlig hjertesvikt har betydelig forverret livskvalitet og forkortet levetid. Alvorlighetsgrad av hjertesvikt kan klassifiseres i fire kategorier (NYHA-klassifisering) hvorav NYHA IV er den mest alvorlige. Antall pasienter i Norge med alvorlig hjertesvikt i NYHA klasse IV er rundt 500 til 1000. Disse pasientene får hovedsakelig medisinsk behandling som i tillegg til livstiltak og legemidler, også kan omfatte pacemaker, hjertestarter (ICD) og synkroniseringsbehandling (CRT). Hjertetransplantasjon er bare aktuelt for et begrenset antall egnede pasienter under 70 år gjennom en landsdekkende funksjon ved Oslo universitetssykehus (OUS). Transplantasjonsfrekvensen i Norge er ca 35 hjerter per år. Behovet med dagens kriterier for transplantasjon er ca 50 per år. Medisinsk behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet, det vil si pasienter som ikke responderer på medisinsk behandling, og som ikke er egnet for transplantasjon har først og fremst symptomlindrende siktemål (palliativ behandling).

LVAD

LVAD for langtidsbruk er pumper som avhjelper venstre hjertekammer enten i påvente av et egnet hjerte (bro til transplantasjon) eller som varig bruk. Førstegenerasjons LVAD var store pulsatile pumper, mens andre- og tredjegerasjonspumper er mindre og gir en kontinuerlig blodstrøm. Varig behandling med LVAD betraktes som både livsforlengende og symptomlindrende behandling.

Aktuelle pasienter

Antall pasienter med alvorlig hjertesvikt egnet for LVAD er usikkert. Fagekspertene ved OUS foreslår i første omgang at LVAD bør utvides til å gjelde pasienter som i dag utredes for transplantasjon, men ikke oppfyller kriteriene til tross for alder under 70 år. Ekspertene ved OUS anslår at dette dreier seg om ca 40 pasienter per år. I tillegg vil et lite antall nøye utvalgte eldre også kunne være aktuelle. Det er svært sannsynlig at teknologisk utvikling og indikasjonsglidning på sikt vil øke antallet aktuelle pasienter.

Status for bruk og godkjenning

LVAD som varig behandling tilbys i dag ikke i Norge. Langvarig behandling med LVAD som bro til transplantasjon tilbys i Norge bare ved OUS som ledd i den landsdekkende funksjonen for transplantasjon. Antall LVAD behandlinger ved OUS i 2013 er antatt å bli mellom åtte og ti. Tilbud om LVAD i Europa varierer. I England tilbys per oktober 2013 ikke LVAD som varig behandling, i 2012 var det 100 hjertetransplantasjoner og 80 pasienter som fikk LVAD som bro til transplantasjon. I Tyskland er antallet hjertetransplantasjoner ca 350, og over 1000 pasienter fikk LVAD i 2012. I Danmark og Sverige tilbys LVAD som varig behandling til et lite antall nøye utvalgte pasienter. I USA tilbys både varig behandling og bro til transplantasjon. Med stabilt ca 2000 hjertetransplantasjoner per år økte bruken av LVAD som varig behandling fra 32 av totalt 860 (3,7 %) LVAD behandlinger i 2009 til 724 av totalt 1765 (41 %) LVAD behandlinger i 2011.

Klinisk effekt og sikkerhet

Vi fant en RCT fra 2001 som sammenligner LVAD med optimal medisinsk behandling. Vi fant videre en RCT fra 2009 som sammenligner andregenerasjons LVAD med førstegenerasjons LVAD. I tillegg inkluderte vi prospektive pasientserier og data fra registerstudier. Vi fant ingen nye studier som sammenligner LVAD med optimal medisinsk behandling. Vi fant ingen studier som direkte sammenligner andre- eller tredjegerasjons LVAD med optimal medisinsk behandling, direkte sammenligner LVAD med transplantasjon eller som per i dag rapporterer langtidsutfall (ett år eller mer) av tredjegerasjons LVAD sammenlignet med andregenerasjons LVAD.

Overlevelse

RCTen fra 2001 rapporterte 48 % redusert risiko for død med LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Vår tillit til effektestimater for overlevelse basert på denne studien alene er middels (GRADE kvalitet middels $\oplus\oplus\oplus\ominus$). Et best mulig anslag for overlevelse med medisinsk behandling basert på RCTen fra 2001 er rundt 28 % etter ett år og rundt 13 % etter to år. Anslaget bør sannsynligvis justeres noe opp i forhold til erfaringer fra dagens praksis.

RCTen fra 2009 rapporterte 46 % reduksjon i risiko for å dø med andregenerasjons LVAD sammenlignet med førstegenerasjons LVAD. Vår tillit til effektestimater for overlevelse basert på studien alene er middels (GRADE kvalitet middels $\oplus\oplus\oplus\ominus$).

RCTen, en prospektiv videreføring og registerdata gir et best mulig anslag for overlevelse med andregenerasjons LVAD på rundt 70 % etter ett år og rundt 60 % etter to år.

Det er stor usikkerhet knyttet til overlevelse utover to år. Siden det ikke foreligger sammenlignende studier, er det usikkerhet knyttet til om tredjegerasjons LVAD kan gi tilsvarende overlevelse. Alle indirekte sammenligninger basert på disse anslagene vil gi usikre effektestimater. Både antall pasienter (pasientvolum), læring, pasientutvelgelse, optimal organisering og oppfølging har sannsynligvis noe å si for en positiv effekt. Vi kan ikke på bakgrunn av de inkluderte studiene si hva som er viktigst.

Funksjon og livskvalitet

Basert på resultater fra RCTen fra 2009 gir LVAD bedring av livskvalitet og funksjon målt som overgang fra NYHA klasse IV til NYHA klasse I eller II, 6 minutters gange og ulike skåringssystemer for livskvalitet. Bedringen vedvarte for pasienter som etter to år fremdeles hadde innsatt original pumpe og var tilgjengelige for måling. Vi fant ikke grunnlag til å beregne relative effektestimater basert på studien.

Sikkerhet

De vanligste komplikasjonene med andregenerasjons LVAD er blødning, infeksjon, behov for pumpekifte, hjerneslag og høyresidig hjertesvikt. Komplikasjonene er alvorlige, og hovedårsak til død de to første årene etter innsetting av pumpe. Over 90 % av pasientene i begge armer av RCTen fra 2009 opplevde komplikasjoner som førte til sykehusinnleggelse i løpet av de to første årene. Antall komplikasjoner per pa-

sient og pasientår er lavere for andregenerasjons LVAD sammenlignet med første-generasjons LVAD, og antall komplikasjoner er lavere i nye studier sammenlignet med eldre studier. De fleste komplikasjonene kommer i løpet av den første tiden etter innsetting av LVAD, men risikoen for alvorlige komplikasjoner vedvarer utover to år. Vedvarende høy risiko for komplikasjoner bidrar til at overlevelse med LVAD sannsynligvis ikke er på samme nivå som for transplantasjon.

Kostnader

Vi fant en nederlandsk og en amerikansk kostnadseffektivitetsanalyse som begge var basert på indirekte sammenligning av resultater fra RCTene beskrevet over. Begge fant at kostnadene forbundet med LVAD som varig behandling er over grensene for det som vanligvis blir oppfattet som kostnadseffektivt i disse landene. Den nederlandske analysen ga en effekt på 3,23 vunne leveår og 2,83 kvalitetsjusterte leveår (QUALY) av varig behandling med LVAD i forhold til optimal medisinsk behandling. Det er stor usikkerhet forbundet med disse beregningene, dette skyldes usikkerhet knyttet til overlevelsesdata, livskvalitetsdata og overførbarhet til norske forhold. En norsk analyse av sykehuskostnader knyttet til implantasjon av LVAD som bro til transplantasjon, viste en gjennomsnittskostnad per pasient på rundt 2 millioner kroner. Analysen omfatter utgifter forbundet med fasene før, under og inntil ett år etter implantasjon samt for selve pumpen. Resultatene kan ikke direkte overføres til LVAD som varig bruk. Både amerikanske og norske data viser at sykehusrelaterte kostnader for LVAD er redusert i løpet av de senere år.

Etikk

Det er etiske utfordringer knyttet til både å utvide og ikke å utvide et tilbud om LVAD. Berørte parter omfatter pasienten, pårørende, helsepersonell, politikere og industri. Målet med behandlingen er livsforlengelse og bedret livskvalitet. Pasientgruppen har dårlig prognose. Behandlingen er krevende og forutsetter at pasienten kan forstå og ivareta nødvendig egenomsorg. I tillegg er den kostbar og medfører betydelig risiko for komplikasjoner. Behandlingen reiser sentrale etiske spørsmål knyttet til overordnede prioriteringer innen palliativ og livsforlengende behandling, hva som er akseptable kostnader, i hvilken grad norske fagmiljø skal bidra til den medisinske utvikling, kriterier for pasientutvelgelse, informasjon til pårørende og pasienter og til utfordringer rundt avslutning av behandlingen. Det er viktig ikke å utsette alvorlig syke pasienter for unødig risiko eller lidelse. Grensen mot eksperimentell behandling kan være vanskelig å trekke.

Organisering

En eventuell innføring av LVAD som varig behandling vil måtte skje gradvis over tid. I tillegg til de endringer som vil være nødvendige i den eller de institusjoner som skal gi et tilbud om LVAD, er det behov for opplæring og informasjon regionalt og lokalt i spesialist- og primærhelsetjenesten. Utvidet bruk av LVAD medfører etablering av nye behandlingsforløp som berører spesialist- og primærhelsetjenesten.

Konklusjon

LVAD kan gi forlenget levetid og økt livskvalitet for nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet, sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Hvor stor effekt LVAD kan gi er forbundet med stor usikkerhet. Det foreligger ikke sammenlignende studier av LVAD og transplantasjon. De vanligste komplikasjonene ved LVAD er blødning, infeksjon, behov for pumpeskifte, hjerneslag og høyresidig hjertesvikt. Komplikasjonene er hovedårsak til død de to første årene etter innsetting av pumpe. Kostnadene ved LVAD er lavere enn i 2008, men fremdeles høye. Det er usikkerhet knyttet til internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. Det foreligger ikke en norsk kostnadseffektivitetsanalyse.

Behov for forskning og ytterligere konsekvensanalyser

Det er usikkerhet knyttet til effekt og kostnader. Resultater fra pågående studier som sammenligner tredjegerasjons LVAD med andregenerasjons LVAD vil sannsynligvis foreligge i løpet av 2014. Det kan være behov for en norsk kostnadseffektivitetsanalyse. Det er behov for å avklare om sikrere kunnskap om kostnader og effekt er avgjørende for en beslutning.

Key messages (English)

The Norwegian National Council for Priority Setting in the Health Care recommended in 2008 that left ventricular assist device (LVAD) should be offered to patients only for a limited period of time, for example while awaiting heart transplantation. This recommendation may be reconsidered. We have assessed LVAD as destination therapy. In 2008, there was one randomized controlled trial (RCT) comparing first-generation LVAD with optimal medical treatment. A literature search performed in June 2013 provided an RCT from 2009 that compared second-generation LVAD with first-generation LVAD, a few recent prospective case series, registry data and two relevant international cost-effectiveness analyses. Our main conclusions are:

- Compared with optimal medical therapy LVAD can provide extended life time and improved quality of life for selected patients with end-stage heart failure. The magnitude of the clinical effect is uncertain.
- There are no studies comparing LVAD with heart transplantation.
- The most common complications associated with LVAD are bleeding, infections, need for pump replacement, stroke and right ventricular heart failure. These complications are the major cause of death the first two years following pump insertion.
- The costs of LVAD have been reduced since 2008, but they are still high. International cost-effectiveness analyses are associated with uncertainty. A Norwegian cost-effectiveness analysis has not been performed.
- Both to offer and not to offer LVAD as destination therapy is ethically challenging.

Title:

Left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy for patients with endstage heartfailure

Type of publication:

Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: June, 2013.

Peer review:

Arnt Fiane, Odd Geiran, Einar Gude, Gro Sørensen, Vinod Kumar Mishra, OUS.

Truls Myrmed, UNN, Morten Grundtvig, Norsk hjertesvikt-register.

Executive summary

Background

Cardiac transplantation is currently the preferred long-term treatment of eligible patients with end-stage advanced heart failure. The availability of donor hearts is limited and not all patients may tolerate cardiac transplantation. Implantable left ventricular assist devices (LVADs), that fully or partly support the left ventricle, are suggested as an alternative therapy for patients with end-stage advanced heart failure. In our report from 2008, we concluded that LVAD may prolong life and improve quality of life, yet the number of complications and costs were very high. Newer types of LVADs were at the time under investigation in clinical trials. The National Council for Priority Setting in the Health Care recommended in 2008 that LVAD should only be offered to patients for a limited period, for example while awaiting cardiac transplantation (bridge to transplant). Questions to reconsider the recommendations have been raised. We were commissioned by the Norwegian Directorate of Health to perform a health technology assessment (HTA) on LVAD as destination therapy.

Methodology

We have restricted the assessment to LVAD as destination therapy for adults with advanced heart failure. Questions regarding clinical effectiveness, safety and costs were assessed based on a systematic literature search performed in June 2013 looking for HTA-reports, systematic reviews, studies with relevant control groups (including randomised controlled trials (RCTs)), prospectively collected registry data that report drop-outs and follow-up time, as well as any study reporting Norwegian experiences. Questions concerning disease, technology and ethical challenges were assessed based on selected sources and input from Norwegian experts. We have not conducted cost-effectiveness analysis or comprehensive organisational impact analysis.

Results

Disease and description of technology

Advanced heart failure

Heart failure is a condition where the heart is unable to pump enough blood to cover the needs of the body. The most common cause of heart failure is narrowing or blockage of the coronary arteries. Patients with advanced heart failure have significantly reduced quality of life and shortened life span. The New York Heart Association (NYHA) functional classification provides a simple way of classifying the extent of heart failure, of which NYHA class IV is the most severe. The number of patients in Norway in NYHA class IV is probably between 500 to 1000. Most of these receive medical treatment including lifestyle measures, drugs, pacemakers, defibrillators (ICD) and synchronization therapy (CRT). Cardiac transplantation is only relevant for a limited number of eligible patients below 70 years through a nationwide function at Oslo University Hospital (OUH). The transplantation rate in Norway is approximately 35 hearts per year. With the current criteria for transplantation the real need is approximately 50 transplantations per year. Medical treatment of patients with end-stage heart failure, i.e. patients who do not respond to medical treatment and who are not eligible for transplantation, is primarily to reduce symptoms (i.e. palliative treatment).

LVAD

Long-term LVAD is used as a bridge to transplantation while awaiting a suitable heart or as destination therapy, e.g. for permanent use. First-generation LVADs were large pulsatile pumps, while the second- and third-generation are smaller and provide a continuous blood flow. Destination therapy with LVAD is considered both as life prolonging and palliative care.

Eligible patients for LVAD

The number of patients eligible for LVAD is uncertain. The recommendations from clinical experts at OUH are to include patients that are considered for transplantation, but do not meet the criteria for transplantation although below 70 years of age. According to the experts, this concerns about 40 patients per year. In addition, a small number of carefully selected elderly patients may also be eligible. It is very likely that technological advancement and changes in indication for use may increase the number of patients eligible for LVAD.

Current use

Currently, LVAD as destination therapy is not offered in Norway. Long-term treatment with LVAD as a bridge to transplantation is offered only at OUH as part of the nationwide function within transplantation. The number of patients treated with LVAD at OUH in 2013 is estimated to be between eight and ten. The use of LVAD in different European countries is highly variable. As of October 2013, patients in Eng-

land were not offered LVAD as destination therapy. In year 2012, 100 cardiac transplants were performed and 80 patients received LVAD as bridge to transplantation. In Germany, the number of annual cardiac transplantations is about 350, and more than 1000 patients received LVAD in 2012. In Denmark and Sweden, LVAD is given as destination therapy to a small number of carefully selected patients. In the United States, LVAD is given both as destination therapy and as bridge to transplantation. With approximately 2000 annual cardiac transplantations, the use of LVAD as destination therapy increased from 32 of a total of 860 (3.7%) LVAD treatments in 2009 to 724 out of a total of 1765 (41%) LVAD treatments in 2011.

Clinical effectiveness and safety

We identified one RCT from 2001 comparing LVAD with optimal medical treatment and one RCT from 2009 comparing second-generation LVAD with first-generation LVAD. In addition, we included prospective case series and data from registry studies. We found no new studies comparing LVAD with optimal medical treatment. Furthermore, we found no studies that directly compare second- or third-generation LVAD with optimal medical treatment, that directly compare LVAD with cardiac transplantation or studies comparing third-generation LVAD with second-generation LVAD and reported long-term outcomes (one year or more).

Survival

The RCT from 2001 reported 48% risk reduction of death with LVAD compared to optimal medical therapy. Our confidence in the estimate on this study alone is medium (GRADE quality medium ⊕ ⊕ ⊕ ⊖). Based on the RCT, a best possible estimate for survival with medical treatment is 28% after one year and 13% after two years. These estimates should probably be adjusted upwards considering experiences from current practice.

The RCT from 2009 reported a 46% risk reduction of death with second-generation LVAD compared to first-generation LVAD. Our confidence in the effect estimates for survival based on the study alone is medium (GRADE quality medium ⊕ ⊕ ⊕ ⊖). A prospective continuation of the RCT from 2009 and registry data, provide a best possible estimate for survival with the second-generation LVAD to be about 70 % after one year and 60% after two years. There are considerable uncertainties associated with survival beyond two years. Since there are no comparative studies, it still remains uncertain whether third-generation LVAD can give similar results. All indirect comparisons based on these estimates are afflicted with high degree of uncertainty.

Patient volume, learning curves, patient selection, optimal organization and follow-up are probably all factors promoting a positive outcome. However, based on the included studies, we cannot identify the most important factor.

Functional outcomes and quality of life

The results from the RCT of 2009, indicate that LVAD improves quality of life, function as measured by change from NYHA class IV to NYHA class I or II, the 6-minute walk test and gives better results on various scoring systems for quality of life. The improvement persisted in the patients who after two years still had the original pump inserted and were available for measurement.

Safety

The most common complications with the second-generation LVADs include bleeding, infection, need for pump replacement, stroke and right ventricular heart failure. The complications are serious, and the major cause of death the first two years after pump insertion. More than 90% of the patients in both arms of the RCT from 2009 experienced complications leading to hospitalization during the first two years. The number of complications per patient and patient year is lower for second-generation LVADs compared to first-generation LVADs. In addition, the number of complications is lower in recent studies compared to older studies. Most complications occur during the first time period following insertion of LVAD, yet the risk of serious complications persist beyond two years. A lower survival rate of patients with LVAD compared to transplantation may be anticipated based on the persistent high risk of complications.

Costs

We found that both a Dutch and an American cost-effectiveness analysis concluded that the costs associated with LVAD as destination therapy is beyond the limits of what is commonly perceived as cost-effective in these countries. In both studies survival was based on indirect comparisons and the projection of the results from the RCTs is described above. The Dutch analysis estimated an effect of 3.23 gained life years and 2.83 quality-adjusted life years (QUALY) with LVAD as destination therapy compared to optimal medical treatment. There are considerable uncertainties associated with these calculations related to survival data, quality of life data and transferability to the Norwegian situation. Both American and Norwegian data suggest that the hospital-costs for LVAD are reduced during the last years. A Norwegian analysis of the hospital-costs related to implantation of LVAD as bridge to transplantation, indicated that the average cost per patient is around 2 million Norwegian kroner. The analysis includes the expenditures for the stages before, during and up to one year after implantation as well as the cost for the pump itself. The results cannot be directly transferred to use of LVAD as destination therapy.

Ethics

There are ethical challenges related to both offering and not offering LVAD. Stake holders include patients, relatives, health professionals, policy makers and industry. The goal of the treatment is prolonged life and improved quality of life. The patient

group has a poor prognosis. The treatment is difficult and requires that the patients both understand and are able to maintain necessary self-care. In addition, the treatment is expensive and involves significant risk of complications. The treatment raises ethical questions related to overall priorities in health care, acceptable costs, to what extent the Norwegian health care system should contribute to medical innovation, criteria for patient selection, information to relatives and patients and the challenges linked to termination of the treatment. It is important not to expose seriously ill patients to unnecessary risks or suffering. The line against experimental treatment may be difficult to draw.

Organisation

An introduction of LVAD as destination therapy would have to be gradual over time. In addition to the changes that will be necessary within the institution or institutions that offer LVAD, there will be a need for training and information both regionally and locally in the specialist and primary health care services. Extended use of LVAD leads to establishment of new treatment pathways involving both the specialist and primary health care services.

Conclusions

Compared to optimal medical therapy LVAD can provide extended lifetime and improved quality of life for selected patients with end-stage heart failure. The magnitude of the clinical effect is uncertain. There are no studies comparing LVAD with transplantation. The most common complications associated with LVAD are bleeding, infections, need for pump replacement, stroke and right ventricular heart failure. These complications are the major cause of death the first two years following pump insertion. The costs of LVAD have been reduced since 2008, but they are still high. International cost-effectiveness analyses are associated with uncertainty. A Norwegian cost-effectiveness analysis has not been performed. Both to offer and not to offer LVAD as destination therapy is ethically challenging.

Need for further research and impact assessments

Both the effect and the costs are uncertain. Results from ongoing studies comparing third-generation LVAD with second-generation LVAD will probably be available in 2014. There may be a need for a Norwegian cost-effectiveness analysis. It is necessary to clarify if more trustworthy knowledge about the costs and effects is essential in order to make a decision.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metodikk	3
Resultat	3
Konklusjon	7
KEY MESSAGES (ENGLISH)	8
EXECUTIVE SUMMARY	9
Background	9
Methodology	9
Results	10
Conclusions	13
INNHold	14
FORORD	16
PROBLEMSTILLING	17
BAKGRUNN	18
Sykdomsbeskrivelse	19
Eksisterende behandling	23
Teknologibeskrivelse	25
Status for godkjenning og bruk	28
Antall pasienter som kan være aktuelle for varig behandling med LVAD i Norge	30
METODIKK FOR METODEVURDERINGEN	32
Klinisk effekt og sikkerhet	32
Kostnader	35
Sykdom og teknologibeskrivelse	35
Etiske utfordringer og organisatoriske konsekvenser	35
Behov for videre forskning og videre utredning	36
KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	37
Litteratursøk	37
LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling	39

LVAD sammenlignet med transplantasjon	41
En type LVAD sammenlignet med en annen type LVAD	42
Relevante utfall fra prospektive pasientserier og registerstudier	46
Pågående og registrerte studier	50
Best mulige anslag av overlevelse og livskvalitetsdata	50
KOSTNADER	52
Kostnadseffektivitet	52
Kostnader av LVAD i Norge	54
Konklusjon	56
ETISKE UTFORDRINGER	57
Beskrivelse av problemet som helsetiltaket skal løse	57
Berørte parter	57
Risiko for pasienten og ikke tilsiktet anvendelse	57
Bruk av teknologien	58
Utfordring av dagens lovverk	59
Andre moralske og etiske utfordringer	61
ORGANISATORISKE KONSEKVENSER	62
DISKUSJON	63
Hovedfunn	64
Andre kilder til informasjon og spørsmål vi ikke har besvart	65
Behov for forskning og videre utredning	66
KONKLUSJON	68
REFERANSER	69
VEDLEGG	74
Vedlegg 1 Tabellbaserte sammendrag	74
Vedlegg 2 -Vedlegg til sykdoms- og teknologibeskrivelse	80
Vedlegg 3 Søkestrategi	90
Vedlegg 4 Karakteristikk av inkluderte studier	91
Vedlegg 5 Pågående og registrerte studier	108
Vedlegg 6 Ekskluderte referanser	111

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk høsten 2012 i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppdatere en oppsummering fra 2008 om effekt og kostnader av hjertepumper (LVAD) gitt som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgsektoren (Nasjonalt råd) anbefalte i 2008 at LVAD bare bør tilbys pasienter for en avgrenset periode, for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon. Spørsmål om å revurdere anbefalingen fra 2008 er reist. Denne oversikten er utarbeidet som dokumentasjonsgrunnlag for drøfting av spørsmålet i Nasjonalt råd.

Prosjektgruppen har bestått av følgende medarbeidere fra Kunnskapssenteret: Forsker Vigdis Lauvrak, seniorrådgiver Åse Skår, forsker Helene Arentz-Hansen og helseøkonom Vida Hamidi.

Vi ønsker å rette en stor takk til fagekspertene som har deltatt i utforming av prosjektplanen, besvart spørsmål relevant for metodevurderingen og vurdert et utkast av metodevurderingen. Fra Thoraxkirurgiskavdeling, Oslo universitets sykehus (OUS) Rikshospitalet har vi hatt kontakt med: Overlege, Arnt Fiane, overlege Odd Geiran, overlege Einar Gude, sykepleier Gro Sørensen og helseøkonom Vinod KumarMishra. Fra Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN): Overlege Truls Myrmel Fra Norsk hjertesviktregister: Overlege, Morten Grundtvig.

Vi ønsker også å takke følgende fra Kunnskapssenteret: forskningsleder Marianne Klemp for innspill til prosjektplan og vurdering av kostnader, forskningsleder Atle Fretheim for innspill til prosjektplan og fagfellevurdering, forskningsleder Liv Merete Reinart og forskningsleder Inger Natvig Norderhaug for innspill til det endelige utkastet av metodevurderingen.

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Vigdis Lauvrak
Prosjektleder

Problemstilling

Spørsmålet metodevurderingen skal belyse er om indikasjonen for behandling med LVAD skal utvides fra bare å omfatte «bro til transplantasjon» til også å gjelde varig behandling. Metodevurderingen skal beskrive den aktuelle sykdommen og teknologien, presentere dokumentasjon for effekt og sikkerhet, beskrive pågående og planlagt forskning, beskrive kostnader knyttet til bruk av hjertepumper, og diskutere potensielle etiske og organisatoriske utfordringer knyttet til endret indikasjonsstilling for hjertepumper i Norge.

Vi har ikke gjennomført fullstendige kostnads- eller konsekvensanalyser, men metodevurderingen bør kunne gi grunnlag til å bedømme om nye anbefalinger skal gis, og om nye studier eller kostnads- og konsekvensanalyser vil kunne påvirke anbefalinger på kort og lengre sikt.

Metodevurderingen gir ikke grunnlag for detaljerte anbefalinger om bruk, de inkluderte studiene belyser ikke LVAD som bro til transplantasjon, bro til bedring, behandling av barn eller kortvarig bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte i sykehus.

Bakgrunn

I 2008 behandlet Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgssektoren (Rådet) bruk av hjertepumper i behandling av alvorlig hjertesvikt (1). Metodevarselet *Implanterbar hjertepumpe (LVAD) ved avansert hjertesvikt* fra Kunnskapssenteret (2) inngikk som grunnlagsdokumentasjon for diskusjonen i Rådet. I 2008 rapporterte vi at kunnskapsgrunnlaget for klinisk effekt av LVAD var avgrenset til en enkelt RCT med 129 deltagere og bruk av en eldre type pumpe. Nye pumper var under klinisk utprøving (2).

Rådets anbefaling i 2008 var at implanterbare hjertepumper bare bør tilbys pasienter som vil ha nytte av behandlingen for en avgrenset periode (for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon eller såkalt bro til transplantasjon). Rådet presiserte at ”mekaniske hjertepumper således ikke skal erstatte hjertetransplantasjoner som den foretrukne langtidsbehandling for pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet”. Videre anbefalte Rådet at ”aktiviteten (bruk av hjertepumper) knyttes opp mot den nasjonale funksjonen som er tillagt Rikshospitalet HF innenfor hjertetransplantasjon”(1).

Oppdragsgiver og formål

Kunnskapssenteret ble høsten 2012 kontaktet av Helsedirektoratet med forespørsel om å oppdatere metodevarselet fra 2008, avgrenset til bruk av hjertepumper som varig behandling. Kunnskapssenteret vil denne gang publisere en metodevurdering om dette temaet.

Metodevurderingen beskriver den teknologiske utviklingen innen feltet, gjennomgår dokumentasjon for effekt og sikkerhet ved bruk av hjertepumpe som varig behandling, beskriver pågående og planlagt forskning, beskriver kostnader knyttet til bruk av hjertepumper, og diskuterer potensielle etiske og organisatoriske utfordringer knyttet til endret indikasjonsstilling for hjertepumper i Norge.

Sykdomsbeskrivelse

Hjertesvikt er en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe nok blod til å dekke kroppens behov. Begrepet beskriver et klinisk sykdomsbilde og sier ikke noe om årsak til sykdommen. Nedsatt funksjon av venstre hjertekammer er den dominerende form av hjertesvikt. Vanlige symptomer er åndenød (dyspné) ved anstrengelse, og ved alvorlig sykdom også i hvile og i horisontalt leie, tretthet, slapphet, hjertebank (takykardi), væskeoppbygning i kroppen (ødem) med påfølgende vektøkning, forstørret lever, væskeansamlinger i lunge- og bukhule, nattlig vannlating og forstyrrelser i hjerterytmen. Diagnosen stilles på bakgrunn av sykehistorie, kliniske funn, blodprøver, EKG, ekkokardiografi (ultralydundersøkelse av hjertet) og røntgenundersøkelser (3-5).

Årsaker

Hjertesvikt kan oppstå akutt eller utvikle seg over tid. Hos noen få er underliggende sykdom medfødt (kongenital hjertesykdom), men hos de fleste er sykdommen ervervet. Den vanligste årsak er nedsatt blodtilførsel til hjertemuskelen på grunn av forsnerving eller tilstopping av kransarteriene, gjerne kalt koronarsykdom eller iskemisk hjertesykdom. Dette omfatter blant annet angina pectoris, hjerteinfarkt og følger tilstander etter hjerteinfarkt. Andre årsaker er høyt blodtrykk (hypertensjon), klaffefeil, sykelige forandringer i hjertemuskelen (kardiomyopati), hjertemuskelbetennelse (myokarditt), rytmeforstyrrelser og forhøyet trykk i lungekretsløpet. Symptomene kan utløses eller forverres ved situasjoner som belaster sirkulasjonen slik som høyt saltinntak, infeksjoner, blodmangel, stoffskiftesykdom, uregulert diabetes, alkoholmisbruk eller endring av legemidler. Over tid kan svikt i venstre hjertekammerfunksjon ledsages av sviktende funksjon av høyre hjertekammer. Svikt av høyre hjertekammers funksjon alene, skyldes oftest kronisk lungesykdom eller lungekar-sykdom.

Klassifisering av alvorlig hjertesvikt

Det foreligger ingen enhetlig definisjon av alvorlig hjertesvikt. Akutt hjertesvikt betegner en alvorlig tilstand med ny-oppståtte eller rask forverrede symptomer. I de fleste tilfellene har pasienten en forhistorie med milde symptomer, men akutt hjertesvikt kan også inntreffe uten at pasienten har merket eller vært seg bevisst symptomer, eller det kan være ledd i en akutt sykdom som for eksempel et hjerteinfarkt. Kronisk hjertesvikt betegner en tilstand av vedvarende hjertesvikt av ulik alvorlighetsgrad som ofte vil være økende over tid (5).

Det mest brukte klassifikasjonssystemet for alvorlighetsgrad av hjertesvikt er New York Heart Association (NYHA) som deler inn i fire klasser (se tabell 1). Med bakgrunn i NYHA klassifikasjonen kan alvorlig hjertesvikt defineres som NYHA klasse III og IV, mens alvorlig hjertesvikt i endestadiet kan defineres som vedvarende NYHA klasse IV, til tross for optimal medisinsk behandling. Pasienter som har alvorlige

arytmier som ikke bedres av behandling (refraktære arytmier), regnes som en høyrisikogruppe uavhengig av klassifikasjonen for øvrig.

Tabell 1 Alvorlighetsgrad av hjertesvikt basert på NYHA klassifikasjon

NYHA klasse	Beskrivelse
NYHA I	Hjertesvikt uten kliniske symptomer
NYHA II	Hjertesviktsymptomer (dyspné, takykardi, tretthet) kun ved større fysiske anstrengelser som rask gange i motbakke. Pasienten kan gå 2–3 etasjer i trapp sammenhengende
NYHA III	Hjertesviktsymptomer ved moderat fysisk anstrengelse som dagliglivets aktiviteter, rolig gange på flat vei eller gange opp en etasje i trapp
NYHA IV	Symptomer i hvile eller ved minimal aktivitet som personlig stell

Tabellen er basert på oversettelse av NYHA klassifikasjon gitt i norsk legevaktshåndbok

(www.lvh.no)

Det amerikanske Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) (www.intermacs.com, (6)) har utarbeidet en klassifisering, som gir en mer nyansert beskrivelse av alvorlighetsgrad relevant i forhold til vurdering av mekanisk sirkulasjonsstøtte (inkludert LVAD). Forholdet mellom NYHA klasse og INTERMACS profil er vist i tabell 2.

Prognose av alvorlig hjertesvikt

Pasienter med alvorlig hjertesvikt har betydelig forringet livskvalitet og forkortet levetid. Vi har ikke sikre data for dødelighet av hjertesvikt i Norge, men amerikanske studier som er angitt som kilder i de nye europeiske retningslinjene, rapporterer at ett års dødelighet etter sykehusinnleggelse med hoveddiagnose hjertesvikt er ca 30 % (5). Retningslinjene understreker at selv om dødelighet er relatert til alvorlighetsgrad, kan også pasienter med godt behandlet hjertesvikt oppleve dramatisk forverring i løpet av kort tid, og dermed ha betydelig risiko for død. Før 1999 var fem års dødelighet av kronisk hjertesvikt anslått til å være mellom 60 og 70 %. I takt med bedret medisinsk behandling er dødeligheten antatt å være noe redusert (5), men ingen sikre kilder for dette ble gjengitt i den gjennomgåtte retningslinjen.

Fra år 2000 har Norsk hjertesviktregister registrert pasienter fra hjertesviktpoliklinikkene på 26 av landets sykehus (se vedlegg 2.1). Per 1. januar 2013 inneholdt registeret data fra nesten 7000 pasienter. Nedslagsfeltet dekker ca. 50 % av befolkningen, men pasientene er selektert på bakgrunn av kardiologens ønske om at pasienten skal få justert sin medisinske behandling og opplæring i å håndtere sin egen sykdom. En del av de dårligste pasientene egner seg ikke for poliklinisk behandling, slik at analyser av data fra registeret kun kan brukes til å vurdere overlevelse for godt behandlede norske pasienter med hjertesvikt som ikke er innlagt på sykehus. For pasienter klassifisert som NYHA klasse IV ved første besøk i hjertesviktpoliklinikkene sett under ett, er ett års overlevelse 76 % og to års overlevelse 61 %. For pasienter som klassifiseres som NYHA klasse IV ved siste justeringsbesøk er ett års overlevelse 60 %. For pasienter klassifisert som NYHA klasse III ved siste justeringsbesøk er ett års overlevelse 85 %. Dette kan forklares med at pasientene i NY-

HA klasse IV ved siste justeringsbesøk representerer en gruppe med vedvarende og svært alvorlig hjertesvikt. Ved siste justeringsbesøk var det 14 pasienter under 75 år med NYHA IV og 677 pasienter under 75 år med NYHA III. Median overlevelse for disse pasientene basert på Kaplan-Meier analyser var henholdsvis 23 måneder (95 % CI 0-62) for NYHA klasse IV og 69 måneder (95 % CI 60-78) for NYHA klasse III.

Tabell 2 Forholdet mellom INTERMACS profil og NYHA klasse

INTERMACS PROFIL	KORT BESKRIVELSE	NYHA-KLASSE	TIDSPERSPEKTIV FOR BEHANDLING*
INTERMACS NIVÅ 1	Kritisk og livstruende kardiogent sjokk. Må ha intensiv medisinsk behandling og intravenøse inotrope** medikamenter.	IV	Behandling må foretas innen timer.
INTERMACS NIVÅ 2	Økende (progrederende) funksjonssvikt til tross for behandling med intravenøse inotrope** medikamenter. Ofte forverring av viktige organfunksjoner. Er på sykehus.	IV	Behandling må foretas innen få dager.
INTERMACS NIVÅ 3	Stabil tilstand, men er avhengig av behandling med inotrope** medikamenter intravenøst. Vanligvis på sykehus.	IV	Behandling kan planlegges over en periode på uker eller få måneder.
INTERMACS NIVÅ 4	Symptomer i hvile som påvirker dagliglivet i stor grad. Kan behandles med perorale medikamenter og bo hjemme. En del pasienter veksler mellom nivå 4 og 5.	IV AMB***	Behandling kan planlegges over en periode på uker eller få måneder.
INTERMACS NIVÅ 5	Har det bra i hvile og klarer helt nødvendige allmenne daglige livsfunksjoner (ADL), men får symptomer ved aktivitet utover dette. «Bundet til hjemmet»	IV AMB***	Hastegrad varierer. Avhenger av ernæringsstatus, organfunksjoner og aktivitetsnivå.
INTERMACS NIVÅ 6	Betydelig begrenset aktivitetsnivå, klarer allmenne daglige livsfunksjoner (ADL), men orker lite utover det. Blir fort utmattet av selv lette anstrengelser.	III B	Hastegrad varierer. Avhenger av ernæringsstatus, organfunksjoner og aktivitetsnivå.
INTERMACS NIVÅ 7	Avansert NYHA III. Pasienter med stabil væskebalanse, som lever med et akseptabelt aktivitetsnivå, men uten større fysiske anstrengelser.	III	Transplantasjon eller mekanisk sirkulasjonsstøtte er som hovedregel ikke aktuelt.

*Tidsperspektiv for behandling med mekanisk sirkulasjonsstøtte eller transplantasjon

** medikamenter som stimulerer hjertets pumpekraft,

***ambulatorisk, - pasienter som selv kan oppsøke behandlingsstedet.

Tabellen er basert på en forenkling og oversettelse av informasjon gitt av Stewart og Stevenson 2011 og en ny europeisk veileder mekanisk sirkulasjonsstøtte (7;8).

Data fra Norsk hjertesviktregister kan ikke gi sikre tall om dødelighet, men ekspertene fra registeret oppgir at et best mulig anslag for ett års dødelighet for pasienter under 75 år i NYHA klasse IV er i nivået 30 til 40 %. Når det gjelder pasienter med akutt hjertesvikt er ett års dødelighet antagelig høyere enn dette slik det også fremgår av en norsk analyse av behov for sirkulasjonsstøtte ved akutt hjertesvikt (9).

Forekomst av hjertesvikt

I følge kilder gitt i europeiske retningslinjer er forekomst (prevalens) av kronisk hjertesvikt i vestlige land (USA og Vest-Europa) mellom 1 og 2 % med gradvis økning til 10 % og mer for de over 75 år (5).

I en nederlandsk metodevurdering fra 2011 (10) gjennomgikk forfatterne systematisk epidemiologiske studier som hadde anslått forekomst av alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) i vestlige land. Gjennomgangen viste svært stor variasjon. Forfatterne fremhever at dette i stor grad skyldes ulikheter i diagnostiske kriterier. Oversikten identifiserte ingen norske studier. Forfatterne brukte data fra epidemiologiske studier og nederlandske registerdata til å anslå at forekomst av hjertesvikt i Nederland i 2007 var ca 159 600 (1 %), at antall nye tilfeller var ca 40 000 per år (dvs 2,5 per 1000) og at antall pasienter med NYHA klasse IV utgjorde mellom 1 til 2 % av disse. Forfatterne fant at tallene ikke er ulike anslag fra England og Wales, hvor man med en befolkning på 53 millioner anslår at det er mellom 6000 og 8000 pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet (11). Samtidig fremhever forfatterne at det er veldig usikkert hvor mange av disse som faktisk er aktuelle eller egnet for behandling med LVAD.

Med utgangspunkt i tallene over har vi i tabell 3 presenterer anslag på forekomst av hjertesvikt i Norge. Vi har tatt med tall fra Norsk pasientregister (NPR) om antall sykehusinnleggelses (døgnopphold) og antall pasienter med hoveddiagnose Hjertesvikt (ICD-10 I50 med undergrupper) (se vedlegg 2.2 for innhentede data).

Tabell 3 Forekomst av hjertesvikt i Norge

Prevalens, forekomst av hjertesvikt i Norge ¹	Ca 50 000 til 100 000 (1 til 2 % av 5 millioner)
Insidens, nye tilfeller av hjertesvikt per år i Norge ¹	Ca 12 500 (2,5 per 1000)
Hoveddiagnose hjertesvikt (ICD10 I50) totalt	6964 pasienter med 9193 innleggelses per år ²
Hoveddiagnose hjertesvikt (ICD10 I50) aldersgruppen under 70 år	1442 pasienter med 2051 innleggelses per år ²
Hoveddiagnose hjertesvikt (ICD10 I50) aldersgruppen 70- 75 år	819 pasienter med 1158 innleggelses per år ²

¹Anslag basert på internasjonale kilder. ²Data fra Norsk Pasientregister (NPR) basert på innleggelses av typen døgnopphold, snitt for perioden 2008 til 2012. Tallene forteller ikke om hvor mange som er egnet for LVAD

Usikkerheten rundt bruk av diagnosekodene under I50 i ICD-10 er stor. Diagnosekodene sier heller ikke noe om alvorlighetsgraden, men vi antar at det først og fremst er de dårligste pasientene som blir innlagt ved sykehus. Siden en god del av disse vil komme i en bedre funksjonsstatus under behandling kan tallene ikke brukes til å gi sikre anslag på antall pasienter med vedvarende alvorlig hjertesvikt. Forekomsten av hjertesvikt er stigende, dels på grunn av økende andel eldre i befolkningen og dels fordi dødeligheten av sykdommer som angina pectoris og hjerteinfarkt (koronarsykdom) er redusert.

Data fra dødsårsaksregisteret er for unøyaktige til å besvare spørsmål om antall dødsfall av hjertesvikt i Norge. Usikkerheten skyldes blant annet at mange av pasientene har et sammensatt sykdomsbilde, spesielt i de eldre årsklasser, og andre underliggende eller sammenfallende sykdommer kan ha betydning for diagnosesetting. Vi har likevel lagt ved et utdrag fra registeret, blant annet for å belyse kjønnsfordeling (se vedlegg 2.3).

Eksisterende behandling

Medisinsk behandling

Optimal medisinsk behandling ved hjertesvikt består av livsstiltak som røykestopp, begrense inntak av salt og væske, vektreduksjon og tilpasset fysisk aktivitetsnivå, bruk av legemidler (diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, calciumblokkere, digitalis m.fl.). Det kan i tillegg være aktuelt med innsetting av pacemaker eller hjertestarter (implanterbar defibrillator) og synkroniseringsbehandling (CRT). Behandling av alvorlig hjertesvikt er en spesialistoppgave, og forutsetter god pasientforståelse og oppfølging fra behandlende lege. De dårligste pasientene (se tabell 2) har behov for sykehusinnleggelse, ofte i intensivavdeling, for justering av behandlingen eller ved forverring av tilstanden. Ved svært alvorlig hjertesvikt vil pasienten behandles med medikamenter som direkte påvirker hjertemuskelen (inotrope medikamenter). For pasienter i endestadiet som ikke er egnet for transplantasjon vil behandlingen først og fremst ha symptomlindrende siktemål og vil være å anse som palliativ behandling(5).

Fagmiljøene vi har kontaktet er av den oppfatning at det foreligger regionale forskjeller i behandlingstilbudet, uten at vi kan si noe mer om hva ulikhetene består i og om det påvirker kvaliteten av tilbudet.

Hjertetransplantasjon

Hjertetransplantasjon er i dag den foretrukne langtidsbehandlingen for pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet. Pasientene må være under medisinsk behandling og oppfølging resten av livet. Oslo Universitetssykehus (OUS) har en landsdek-

kende funksjon for denne virksomheten. Hjertetransplantasjon regnes som en god og effektiv behandling, men er omfattende, ressurskrevende og med risiko for alvorlige komplikasjoner og bivirkninger. Transplantasjon er bare aktuelt for et begrenset antall pasienter. Behandlingen gis som hovedregel ikke til personer over 70 år. Fordi behandlingen medfører en betydelig påvirkning av immunsystemet, er det ikke aktuelt for pasienter som har fått diagnostisert en kreftsykdom i løpet av de siste fem år. Også en rekke andre sykdommer og tilstander kan være kontraindikasjoner i forhold til transplantasjon.

Frekvensen av hjertetransplantasjoner i Norge har ligget stabilt på 30-35 per år, men behovet er høyere. Tilbudet begrenses av tilgangen på donorhjerter. I følge fagekspertene ved OUS, er behovet for transplantasjoner i Norge med dagens kriterier ca 50 per år. Fagekspertene fremhever også at det er en tendens til økende alder på organdonorer. Dette bidrar til økt risiko ved transplantasjon, og medfører enda større krav til at mottakerens medisinske tilstand er optimal før transplantasjon.

«The Nordic Transplant Study Group» har i et samarbeid som omfatter alle transplantasjonssentra i Norge, Sverige, Danmark og Finland, prospektivt samlet inn og publisert data for alle hjertetransplantasjoner som er foretatt i Skandinavia fra den første transplantasjonen i Norge i 1983 til 2009. Publiserte data omfatter totalt 2293 pasienter hvorav 665 (29 %) av transplantasjonene ble utført i Norge og 233 (9 %) var yngre enn 18 år. Registerdataene viser overlevelse etter ett år på 85 %, etter 10 år på 61 % og etter 20 år på 30 %. Andelen som er retransplantert er mindre enn 2 %. Overlevelsen er bedre for barn enn voksne, og dette tilskrives i hovedsak aldersfaktoren. Overlevelsen er signifikant dårligere for pasienter over 55 år, men 10-års overlevelse er likevel på over 50 %. Hovedindikasjonene er kardiomyopati og koronarsykdom. Gjennomsnittsalder ved transplantasjon er i dag 50 år. Andelen mottagere over 60 år har økt jevnt over de siste 20 år fra 11 % før 2000 til 21 % i perioden 2000-2009 (12).

Resultatene fra Norge og de andre nordiske landene er på linje med andre sammenlignbare land. Overlevelsen er blitt signifikant bedre de siste 10 år både på kort og lang sikt, og man mener dette skyldes faktorer som bedring av pasientens tilstand før transplantasjon ved bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte (inkludert aorta ballongpumpe (IABP) og LVAD), bedret kirurgi, anestesi og postoperativ behandling, bedret immunsuppresjon og endringer i medikamentell behandling.

LVAD som bro til transplantasjon

I Skandinavia har bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte (hvorav LVAD og IABP utgjør ca. 2/3) som bro til transplantasjon vært økende fra 8 % av de transplanterte i 1992-2001 til 20 % i 2001-2009 og til 35 % i 2009 (12). I Norge er bro til transplantasjon i dag eneste indikasjon for LVAD. Behandlingen gis bare innenfor det landsdekkende tilbudet for transplantasjon ved OUS. Ved behov for LVAD brukes det ved OUS i dag HeartWare HVAD, en LVAD av tredjegerasjonstype som er en av flere pumper

aktuelle for varig bruk (se nedenfor). Fram til april 2013 var det ved OUS implantert 51 LVAD som bro til transplantasjon. Noen få pasienter har fått pumper i både høyre og venstre hjertekammer. De er brukt på barn ned til 19 kg. I 2013 regner man med å sette inn åtte til ti LVAD som bro til transplantasjon ved OUS. Enkelte av pasientene som får LVAD som bro til transplantasjon blir av ulike årsaker likevel ikke transplantert og lever videre med LVAD som en varig behandling. Noen få pasienter oppnår en så stor bedring av hjertefunksjonen (re-modellering) at pumpen kan fjernes(avvennes) etter en tid, og pasienten kan dermed unngå eller utsette transplantasjon.

Kortvarig mekanisk sirkulasjonsstøtte

Pumper for kortvarig mekanisk sirkulasjonsstøtte er ikke tema for denne metodevurderingen. Pumpene for kortvarig bruk er i tillegg til akutt behandling også aktuelt både som kortvarig bro til transplantasjon og kortvarig bro til varig behandling med LVAD. Det finnes en rekke system for kortvarig mekanisk sirkulasjonsstøtte. Ved akutt behandling i Norge brukes overveiende ekstrakorporal sirkulasjonsstøtte, gjerne kalt ECMO men også andre typer pumper (f.eks Impella som er en type LVAD beregnet for bruk i sykehus) er aktuelle. Ved OUS brukes i stor grad ballongpumpe som førstevalg for pasienter som vurderes for transplantasjon. LVAD som bro til transplantasjon tilbys bare dersom behandling med ballongpumpe ikke er tilstrekkelig.

Teknologibeskrivelse

Vi har nedenfor kort beskrevet hovedtrekkene ved varig behandling med LVAD basert på en gjennomgang av utvalgte oversiktsartikler og retningslinjer (8;13-20) innspill fra fagekspertene og informasjon funnet på produsentenes hjemmesider. I vedlegg 2.4 har vi gitt en tabell som beskriver ulike behandlinger med mekanisk sirkulasjonsstøtte.

LVAD er pumper som festes direkte til hjertet og helt eller delvis avhjelper venstre hjertekammer. Det er gjennom årene utviklet ulike LVAD systemer beregnet for langvarig bruk. Disse pumpene skiller seg teknologisk og prosedyremessig fra pumper beregnet for kortvarig bruk. Pumpene skiller seg også fra pumper som erstatter hele hjertet (total artificial hearts) og som har vært forsøkt utviklet lenge, men uten et gjennombrudd som behandlingstilbud. LVAD-feltet er under kontinuerlig utvikling. Dette gjelder både teknologisk utforming av pumpene, strømledning, kraftkilde (batteri), kontrollenhet, bærestyr, kirurgisk prosedyre, pasientutvelgelse, tilleggsbehandling og oppfølging. Behandling med LVAD omfatter bro til transplantasjon, varig bruk, bro til bedring og bro til en annen Pumpe.

Varig behandling

Begrepet varig behandling henspiller på at behandlingen i utgangspunktet er ment å vare livet ut. På engelsk kalles varig behandling destination therapy (DT). Varig behandling må vurderes på bakgrunn av andre studier enn bro til transplantasjon. I USA må pasienter som får LVAD behandling, på forhånd defineres som enten egnet eller ikke egnet for transplantasjon. Behandling til pasienter som er egnet for transplantasjon, defineres som bro til transplantasjon, mens behandling gitt til pasienter ikke egnet for transplantasjon defineres som varig behandling. Siden det ikke alltid på forhånd er gitt hva utfallet av behandlingen blir, kan en slik kategorisering diskuteres. I Tyskland er det, for et stadig økende antall pasienter, blitt vanlig å avklare egnethet for transplantasjon først etter en stund med LVAD. Valg av strategi vil blant annet avhenge av tilgang på donorhjerter. Ved langvarig behandling (måneders til år), enten det er som bro til transplantasjon eller som varig behandling, benyttes samme type LVAD.

Teknologisk utviklingstrend

Mens førstegenerasjons LVAD var relativt store og pulsatile, er andre- og tredje generasjons LVAD mindre og gir en kontinuerlig blodstrøm. Førstegenerasjonspumpen HeartMate XVE veide 1250 gram, mens andregenerasjonspumpen HeartMateII veier 390 gram og tredjegenerasjonspumpen HeartWare HVAD veier 145 gram. Andre- og tredje generasjons LVAD har i tillegg mindre strømforbruk, bråker mindre og er mer funksjonsstabile enn førstegenerasjons LVAD. Hovedforskjellen på andre og tredje generasjons LVAD ligger i rotoren som driver pumpen. Hos tredje generasjons LVAD er rotoren elektromagnetisk, noe som gjør pumpen mindre og bidrar til mindre risiko for mekanisk slitasje og mindre interaksjon mellom pumpe, blod og vev. En oversikt over ulike typer LVAD er gitt i vedlegg 2.5.

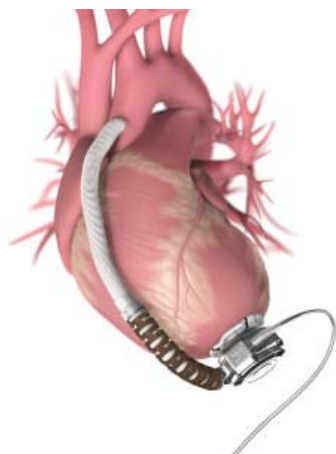
Det er utviklet egne pumper beregnet for barn, men den stadig mindre størrelsen på pumpene gjør det også mulig å bruke vanlige andre- og tredje generasjons LVAD på små voksne og store barn. Pumpefunksjonen reguleres etter pasientens behov og de fleste pumpene som i dag er aktuelle for varig bruk, (se vedlegg 2.5) kan gi full støtte av hjertefunksjonen. Når pumpen gir full støtte vil pasienten som oftest mangle puls. Flere av pumpene kan også festes til høyre hjertekammer og det er mulig å feste pumper både til høyre- og venstrehjertekammer (BiVentricular Assist Device, BiVAD). Siden behandling av barn med hjertepumper og bruk av høyresidige pumper og BiVAD omfatter en liten andel av aktuelle pasienter, har vi ikke fokusert på dette i oppsummeringen.

Den siste tilveksten av LVAD er små pumper som bare delvis avhjelper venstre hjertekammer. Denne typen pumper festes til hjertet på en annen og mindre invasiv måte enn pumpene beskrevet over, og de er beregnet for behandling av mindre alvorlig hjertesvikt og kan bli aktuelle for en langt større pasientgruppe. Selv om vi i denne

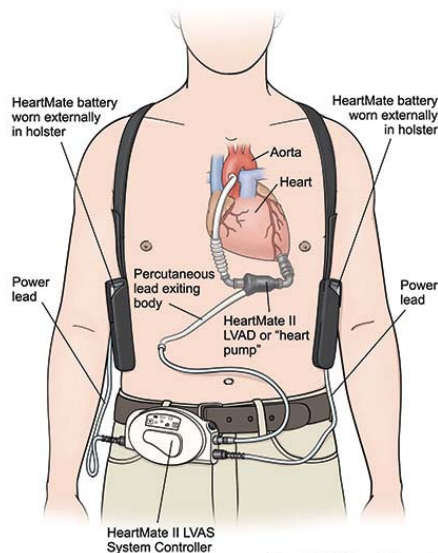
metodevurderingen har hatt hovedfokus på langtidsbruk av andre- og tredjegerasjons LVAD, har vi også undersøkt om det foreligger studier som rapporterer om langtidsbruk av denne typen LVAD.

Figur 1 LVAD

A)



B)



A) Illustrasjon av tredjegerasjons pumpe (HeartWare HVAD) festet til hjertet

B) Illustrasjon av pasient med pumpe (HeartMateII) og kontrollenhet

Kirurgisk prosedyre og oppfølging

Andre- og tredjegerasjons pumper plasseres inni hjerteposen og festes til venstre hjertekammer (figur 1 A). Innsetting foregår under narkose ved å åpne brystkassen eventuelt med samtidig bruk av hjerte- og lungemaskin. Pumpen er koblet til en kontrollenhet via en ledning som går gjennom huden. Kontrollenheten med batterier bæres som en ryggsekk, bag eller rumpetaske (figur 1 B). Batteriene må byttes og lades, eller alternativ strømtilkobling kan benyttes. Anbefalt optimal antikoagulasjonsbehandling under og etter operasjon kan avhenge av type pumpe (21). Pasientene må ha blodfortynnende behandling så lenge de har innsatt pumpe. Etter at pasientene skrives ut av sykehus må de jevnlig følges opp av kyndig helsepersonell i rimelig nærhet til pasientens bosted.

Teknologiske og sikkerhetsmessige utfordringer

Teknologiske og sikkerhetsmessige utfordringer for LVAD ligger i at:

- det skal relativt mye energi til for å gi full støtte av hjertefunksjonen (10L/min), den fysiske påvirkningen, inkludert varmeutvikling kan (lokalt i pumpen) være ødeleggende for celler og proteiner noe som er antatt å kunne være en del av årsaken til en erkjent vedvarende risiko for blødning

- eksponering av blod til fremmede overflater på pumpe og ledning gir risiko for blodpropp
- implanterte fremmede overflater kan gi grobunn for bakterier
- ledningen gjennom huden er en innfallsport for mikroorganismer
- eksterne batterier og kontrollenheter kan være tunge og upraktiske å håndtere
- pumpenes levetid skal være lang, men mekaniske sammenbrudd kan forekomme

Pasienter aktuelle for LVAD har ofte andre sykdommer som høyt blodtrykk, nyresvikt, diabetes med mer, som gjør LVAD spesielt utfordrende. I tillegg kommer de utfordringer og den risikoen som LVAD deler med andre hjertekirurgiske prosedyrer og anestesi.

Status for godkjenning og bruk

Godkjenning

Bruk av LVAD omfattes av Forskrift om medisinsk utstyr (www.lovdata.no). Med unntak av utstyr til klinisk utprøving, må medisinsk utstyr markedsført i Europa (inkludert Norge) være samsvarsvurdert ved CE-merking. Særlige krav foreligger for utstyr som skal brukes inni kroppen. CE merking i ett europeisk land gir rett til markedsføring i hele EU/EØS området. Det foreligger i dag flere LVAD systemer med CE-merke som gir markedsføringstillatelse for langvarig bruk (se vedlegg 2.5).

I USA godkjennes medisinsk utstyr av FDA som i større grad krever dokumentasjon for klinisk effekt fra sammenlignende studier (22). Per september 2013 var det flere FDA godkjente LVAD systemer for bro til transplantasjon, men bare en type andre-generasjons LVAD system (HeartMateII) som per oktober 2013 er godkjent for varig bruk.

LVAD i Norge

I dag gis ikke planlagt varig behandling med LVAD i Norge. Den første LVAD som bro til transplantasjon ble implantert ved OUS i desember 2005. Dette var en tredje-generasjons LVAD av typen VentrAssist. Etter at produsenten av denne pumpetypen gikk konkurs i 2009, gikk man ved OUS over til tredje-generasjons LVAD av typen HeartWare HVAD (LVAD som bro til transplantasjon er beskrevet under eksisterende behandling). Fram til april 2013 var det ved OUS implantert 51 LVAD som bro til transplantasjon og det er planlagt for åtte til ti implantasjoner i 2013. Enkelte pasienter som i utgangspunktet har fått LVAD som bro til transplantasjon, har valgt ikke å ta i mot et tilbud om transplantasjon eller er som følge av forverring av tilstanden blitt uegnede for transplantasjon.

LVAD i Europa

Bruk av LVAD i Europa varierer fra ikke noe tilbud i en rekke øst-europeiske land, restriktiv bruk i for eksempel Norge, England og Nederland hvor det bare brukes som bro til transplantasjon til mer omfattende bruk i for eksempel Tyskland (10;23). Vi fant ikke litteratur som gir en oversikt over LVAD bruk i Europa.

I følge fagekspertene er varig behandling med LVAD i Sverige og Danmark et etablert alternativ for noen få utvalgte pasienter. I følge en nettside til British Heart Foundation (www.bhf.org) ble det i Storbritannia i 2012 utført 138 hjertetransplantasjoner og ca 80 pasienter fikk LVAD som bro til transplantasjon. I Tyskland, som står for en betydelig utvikling av LVAD systemer, har flere tusen pasienter fått satt inn LVAD for langvarig bruk. I følge en tysk avisartikkel utføres det i Tyskland med en befolkning på ca 80 millioner, årlig ca 350 hjertetransplantasjoner, mens antallet LVAD er økende, og var i 2012 tre ganger høyere enn antall transplantasjoner (24).

Så vidt vi har klart å finne ut, er de engelske anbefalingene om å bare anbefale LVAD som bro til transplantasjon ikke endret, mens nederlandske anbefalinger er under revurdering.

To konkurrerende europeiske registre for bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte av typen LVAD, EUROMACS (www.euromacs.org) og IMACS (www.ishlt.org), er etablert. Foreløpig foreligger ingen publiserte langtidsdata fra registrene. Så vidt vi kjenner til har ingen myndigheter til nå pålagt bruk av registre som betingelse for bruk eller finansiering.

LVAD i USA

Med en befolkning på nesten 317 millioner utføres det årlig i USA ca 2000 hjertetransplantasjoner. Gjennombruddet for langvarigbruk av implanterbar LVAD kom med FDA godkjenning av førstegenerasjons HeartMate XVE som bro til transplantasjon i 2001 og varig bruk i 2003. I 2006 ble INTERMACS registeret (www.intermacs.org), etablert og er i dag et landsomfattende register som fanger opp langvarig mekanisk sirkulasjonsstøtte («durable devices»), hvorav LVAD utgjør hovedvekten. Amerikanske forsikringselskap har gitt pålegg om at LVAD som varig behandling skal registreres i registeret. Per september 2013 omfatter databasen resultater fra mer enn 10 000 pasienter. Den siste publikasjon fra registeret omfatter data fra pasienter innrullert frem til juni 2012 (25).

Etter FDA godkjenning av andregenerasjons kontinuerlig LVAD av typen HeartMateII som bro til transplantasjon i 2008 og varig bruk i 2010, økte antallet innrullerte pasienter dramatisk fra 32 per 860 (3,7 %) LVAD behandlinger i 2009 til 724 av 1765 (41 %) i 2011. Av 6885 pasienter med førstegangs innsatt mekanisk sirkulasjonsstøtte som ble innrullert per juni 2012, fikk 1833 voksne pasienter LVAD innsatt som en i utgangspunktet varig behandling (25). En oversikt over inkluderte pa-

sienter frem til og med 2011 er gitt i tabell 4. I 2012 ble pulsatil LVAD av typen HeartMateXVE trukket fra markedet, og siden 2010 er kontinuerlig LVAD av typen HeartMateII den dominerende hjertepumpen brukt i USA.

Tabell 4 Voksne pasienter per år med førstegangs LVAD i INTERMACS registeret

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2006 - 2011 totalt
Pulsatil og kontinuerlig LVAD - Varig behandling	15	48	53	32	543	724	1415
Pulsatil LVAD - Varig behandling	15	48	7	22	5	1	98
Pulsatil LVAD - BTT og varig behandling	78	280	181	53	14	3	609
Totalt (Kontinuerlig LVAD - BTT og varig behandling)	0	0	458	860	1570	1765	4653

BTT = bro til transplantasjon. Tallene er hentet fra siste publikasjon fra registeret (25). Tall for 2012 i publikasjonen var bare frem til juni og er derfor ikke tatt med.

Forfatterne av den siste INTERMACS rapporten (25) fremhever at det i den første perioden var en høyere andel pasienter med INTERMACS profil 1 (akutt hjertesvikt) i registeret sammenlignet med den senere perioden. Per 2012 var det ikke en nevneverdig andel pasienter i INTERMACS profil 5 til 7. Dette tyder på at behandlingen i i USA, forbeholdes pasienter med alvorlig hjertesvikt.

Antall pasienter som kan være aktuelle for varig behandling med LVAD i Norge

Hjertepumper (LVAD) som varig behandling er i dag aktuelt for nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet (se tabell 1 og 2), dvs NYHA klasse IV og eventuelt IIIB. Populasjonen er overlappende med populasjonen som er aktuell for transplantasjon, og det er ikke alltid gitt på forhånd (før en tid med mekanisk sirkulasjonsstøtte) om pasienten kan bli egnet for transplantasjon. Fagekspertene ved OUS foreslår at LVAD som varig behandling i første omgang bør omfatte pasienter som til tross for en alder under 65-70 år, ikke oppfyller kriterier for transplantasjon. Dette dreier seg i følge fagekspertene om ca 40 pasienter per år. I tillegg vil nøye utvalgte eldre pasienter muligens være aktuelle kandidater, hvor mange det dreier seg om er usikkert. Fagekspertene mener det totale antallet ikke vil overstige 100 totalt, inkludert bro til transplantasjon. Det er nærliggende å tro at antallet over vil kunne øke i takt med den teknologiske utviklingen og indikasjonsglidning.

Mange pasienter og da særlig eldre med alvorlig hjertesvikt har sykdommer (komorbiditet) som diabetes mellitus, KOLS, hjerneslag, nyresvikt, funksjonshemninger og kognitiv svikt som vil kunne utelukke behandling med LVAD. Det er utviklet flere utvelgelsesverktøy (stratifiseringsverktøy) og anbefalinger som kan brukes i utvelgelsesprosessen (8). Sentrale faktorer ved utvelgelse av pasienter er:

- Alvorlighetsgraden og varigheten av hjertesvikten
- Om pasienten er egnet for transplantasjon
- Om pasienten rent fysiologisk er egnet for LVAD
- Alder og andre sykdommer (komorbidet)
- Om pasienten har eller står i fare for å utvikle samtidig høyresidig hjertesvikt
- Om pasienten kan tolerere langtids antikoagulasjonsbehandling
- Pasientens ønsker og preferanser
- Psykososiale forhold
- Kognitivt nivå, det vil si om pasienten er i stand til å leve med og håndtere pumpen

Et utkast til algoritme for varig behandling med LVAD utarbeidet ved OUS basert på amerikanske retningslinjer (26) er gitt i vedlegg 2.6. Både utvelgelse og god oppfølging etter innsetting, er viktig for å få best mulig resultater. Dette krever bred erfaring og et godt tverrfaglig samarbeid.

Fordi aktuelle pasienter i hovedsak vil utredes for transplantasjon trekker fageksperter ved OUS frem at utredning må være tett relatert til hjertetransplantasjonsvirksomheten. Der det foreligger relative kontraindikasjoner mot transplantasjon (nyresvikt, pulmonal hypertensjon), som kan bedres ved en tid med LVAD kan det være aktuelt med et tilbud gitt som «bro til avgjørelse». En slik bruk vil kunne gi et økt antall pasienter egnet for transplantasjon.

Metodikk for metodevurderingen

Prosjektplan med på forhånd definerte spørsmål og inklusjonskriterier finnes på Kunnskapssenterets hjemmesider (www.kunnskapssenteret.no).

Klinisk effekt og sikkerhet

Litteratursøk

For vurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnader utførte vi et systematisk søk (27) etter publiserte studie. Forskningsbibliotekar Astrid Nøstberg planla søkene i samråd med prosjektleder og utførte deretter samtlige søk. Den fullstendige søkestrategien er gitt i vedlegg 3. Søk etter studier ble avsluttet juni, 2013.

Inklusjonskriterier litteratursøk

Populasjon: Voksne pasienter (18 år og eldre) med alvorlig hjertesvikt og nedsatt funksjonsnivå (hjertesvikt i endestadiet)

Intervensjon: Bruk av hjertepumper av typen LVAD som midlertidig behandling i påvente av transplantasjon eller ved reversibel hjertesvikt, eller som varig behandling ved alvorlig hjertesvikt i endestadiet.

Sammenligning (gjelder spørsmål om effekt): Hjertetransplantasjon, optimal medisinsk behandling, eller LVAD av annen type (en type pumpe sammenlignet med en annen).

Utfallsmål (måletidspunkt: 30 dager etter operasjon, i løpet av første år og i minst ett år etter implantasjon av pumpe):

- 1 Mortalitet (overlevelse)
- 2 Funksjon (målt ved NYHA kriterier eller andre standardiserte måleinstrument)
- 3 Livskvalitet (målt med standardiserte måleinstrument)
- 4 Komplikasjoner (uønskede hendelser). Inkludert, men ikke avgrenset til: dødsfall, blødninger, tromboemboliske hendelser, cerebrovaskulære hendelser, infeksjoner (særlig i forbindelse strømledning), mekaniske sammenbrudd.
- 5 Utfall relatert til kostnader og organisering, for eksempel liggedøgn i sykehus, opphold i intensivavdeling, behov for høyspesialiserte tjenester, hjemmesykepleie med mer.
- 6 Utfall relatert til behandlingsvolum og læringskurve

Språk: Engelsk, skandinavisk, tysk, fransk

Studiedesign: Metodevurderinger (HTA-rapporter), systematiske oversikter, studier med relevante kontrollgrupper (inkludert randomiserte kontrollerte studier (RCTer)), prospektivt innsamlede registerdata med angivelse av frafall og oppfølgingstid, alle studier av norske erfaringer. For hvert utfallsmål vurderte vi å inkludere den nyeste og mest oppdaterte systematiske oversikt av høy kvalitet (vurdert ved Kunnskapssenterets sjekklister) som kilde til relevante studier og data. Vi har hentet inn enkeltstudier oppsummert i systematiske oversikter. Dette ble gjort på grunn av usikkerhet relatert til hvordan analysene ble gjennomført og til hvorvidt dataene var sammenlignbare på tvers av studier.

Tidsavgrensing: Studier publisert i 2008 og senere.

Eksklusjonskriterier

Populasjon: Vi ekskluderte studier som ikke oppga pasientkarakteristikk (diagnose, alder, kjønn, funksjonsnivå) og oppfølgingstid.

Intervensjoner: Vi ekskluderte studier som bare hadde sett på bruk av kunstige hjerter (total artificial heart, TAH) og studier som bare hadde sett på pumper som gir kortvarig mekanisk sirkulasjonsstøtte.

Sammenligning: Vi ekskluderte retrospektive kontrollerte studier med en ikke relevant kontrollgruppe

Utfallsmål: Vi ekskluderte studier hvor utfall bare var rapportert i mindre enn ett år etter innsetting av pumpe. Vi ekskluderte studier som bare rapporterte utfall etter transplantasjon eller fjerning av pumpen (eksplantasjon).

Studiedesign: Vi vil ekskludere retrospektive analyser av pasientdata uten kontrollgrupper. Det vil si at vi bare inkluderte multisenterregisterstudier med fler enn 100 deltagere og studier som oppga å være prospektive.

Databaser

- Cochrane Database of Systematic Review (via Cochrane Library)
- Database of abstracts of reviews of effects, DARE (via CRD)
- HTA database (via CRD)
- Cochrane Central (via Cochrane library)
- Medline (via Ovid)
- Embase (via Ovid)
- Mednytt
- Euroscan

Ytterligere kilder til informasjon

Vi så spesielt etter relevante studier fra Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) og The International society for Heart and Lung Transplantation registry (ISHLT). Vi søkte i WHO Clinical trial registry og Clinical trials.gov for pågående studier og eventuelle nye publikasjoner av pågående studier. Vi ba fageekspertene om upubliserte studier, pågående studier og erfaringer

fra norsk praksis. Vi planla å inkludere og omtale alle norske studier og brukte fagekspertar som kilder til informasjon.

Utvelgelse og kritisk vurdering av oversikter og studier

Prosjektleder (VL) gikk gjennom alle titler og sammendrag fra søket. Under prosessen identifiserte vi en sitert Metodevurdering fra 2011 som overlappet med våre inklusjonskriterier. Medarbeider nr to (HAH) gikk derfor bare igjennom titler og sammendrag publisert i 2011 og senere. Mulig relevante publikasjoner som a) beskrev LVAD som intervensjon, b) muligens rapporterte relevante langtidsutfall ble hentet inn i fulltekst. Fulltekstartiklene (både oversikter og primærstudier) ble vurdert i forhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Bare prosjektleder gikk igjennom publikasjoner som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene. Bare publikasjoner hvor prosjektleder var usikker ble også vurdert av medarbeider nr to. Det var ingen uenighet omkring inklusjon. En oversikt over ekskluderte publikasjoner gjennomgått i fulltekst med, studiedesign, antall deltagere og begrunnelse for eksklusjon er gitt i vedlegg 6.

Karakteristikk av inkluderte studier (intern validitet)

Vi har fylt ut skjemaer for karakteristikk av inkludert metodevurderingen og enkeltstudier (vedlegg 4 inkluderte studier). Data som ble trukket ut omfattet studiedesign, antall deltagere, land, populasjon, intervensjon, sammenligning, utfallsmål rapportert i studien og utfallsmål aktuelle for oppsummering. Risiko for systematiske feil ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter (27). Risiko for skjevhet ble vurdert med redskapet Risk of Bias(27).

Dataauthenting, sammenstilling og gradering

For studier med kontrollgrupper hadde vi planlagt å beregne eller gjengi relativ risiko som relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall. Siden Kaplan-Meier overlevelses analyser og sammenligning av grupper på tvers av analysene ved hazard ratio (HR) ble rapportert av studiene og gir grunnlag for effektestimater brukt i kostnadseffektivitets analyser, ble disse også rapporterte slik de er beregnet i de inkluderte studiene. På grunn av få studier var det ikke aktuelt å slå sammen resultater i metaanalyser. Tillit til relative effektestimater ble vurdert ved hjelp av verktøyet Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (27) (se vedlegg 1.2. tabellbasert sammendrag av hovedfunn).

Pågående forskning

Status for pågående forskning ble besvart på bakgrunn av kilder til ytterligere informasjon gitt under metoder for klinisk effekt og sikkerhet. En oversikt over pågående studier er gitt i vedlegg 5.

Avvik fra prosjektplan (protokoll)

Bare prosjektleder (VL) gikk gjennom alle studier i listen over ekskludert litteratur i fulltekst, ved usikkerhet ble andre medarbeidere konsultert.

Kostnader

Kilder til relevante helseøkonomiske analyser var litteratursøket beskrevet over for effekt og sikkerhet pluss NHS –Economics Evaluation Database (NHS-EED via CRD), fagekspertter og leverandører.

Sykdom og teknologibeskrivelse

De på forhånd definertes spørsmålene omfattet:

1. Sykdomsbeskrivelse, utbredelse, alvorlighetsgrad, indikasjoner for behandling, antall pasienter i Norge metoden er aktuell for. Om mulig levekurver for pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse VI) i Norge.
2. Eksisterende behandling (dagens tilbud/aktuell sammenligning)
3. Metodens prinsipp, virkemåte, potensielle risikofaktorer
4. Status for bruk i Norge, Europa og USA.
5. Status for CE-merking (markedstilgjengelighet i Norge/Europa), godkjenning i USA

Spørsmålene ble besvart gjennom informasjon fra fagekspertter, gjennomgang av utvalgte nye oversiktsartikler, gjennom veiledere for hjertesviktsbehandling eller bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte. Litteraturen ble identifisert under litteraturgjennomgangen og/eller anbefalt av fagekspertene. Alle siterte publikasjoner og veiledere ble gjennomgått i fulltekst. For spørsmål om prognose og antall pasienter aktuelle for LVAD kontakten vi Norsk pasientregister (www.npr.no) og Norsk hjertesviktregister (www.kvalitetsregistre.no) og hentet informasjon fra dødsårsaksregisteret (www.fhi.no/helseregistre/dodsaarsaksregisteret). Svarene ble vurdert i samråd med fagekspertter fra OUS. For oppdaterte nyheter om produkter, godkjenning og bruk inspiserte vi også følgende hjemmesider: www.thoratec.com, www.HeartWare.com, www.berlinheart.de, www.jarvikheart.com, www.duraheart.com, www.terumoheart.com og www.circulite.com. Utvalget ble gjort basert på innspill fra fagekspertter og beskrivelse i oversiktsartikler over aktuelle pumper som er markedstilgjengelige i Europa.

Etiske utfordringer og organisatoriske konsekvenser

Vi har belyst følgende spørsmål basert på sjekklisten for etiske vurderinger utarbeidet av Kunnskapscenteret (27):

1. Hva er problemet som helsetiltaket skal løse?
2. Hvem er berørte parter
3. Hvordan og av hvem defineres bruk av teknologien?
4. Kan helsetiltaket skade pasienten?
5. Kan mulige ikke tilsiktede anvendelser identifiseres?
6. Utfordrer helsetiltaket relevante lover?
7. Er det andre moralske utfordringer knyttet til teknologien?

For å besvare spørsmålene hentet vi inn et utvalg av artikler identifisert i litteratursøket eller mottatt fra fagekspertene.

Behov for videre forskning og videre utredning

Behov for ytterligere forskning ble vurdert opp mot følgende spørsmål:

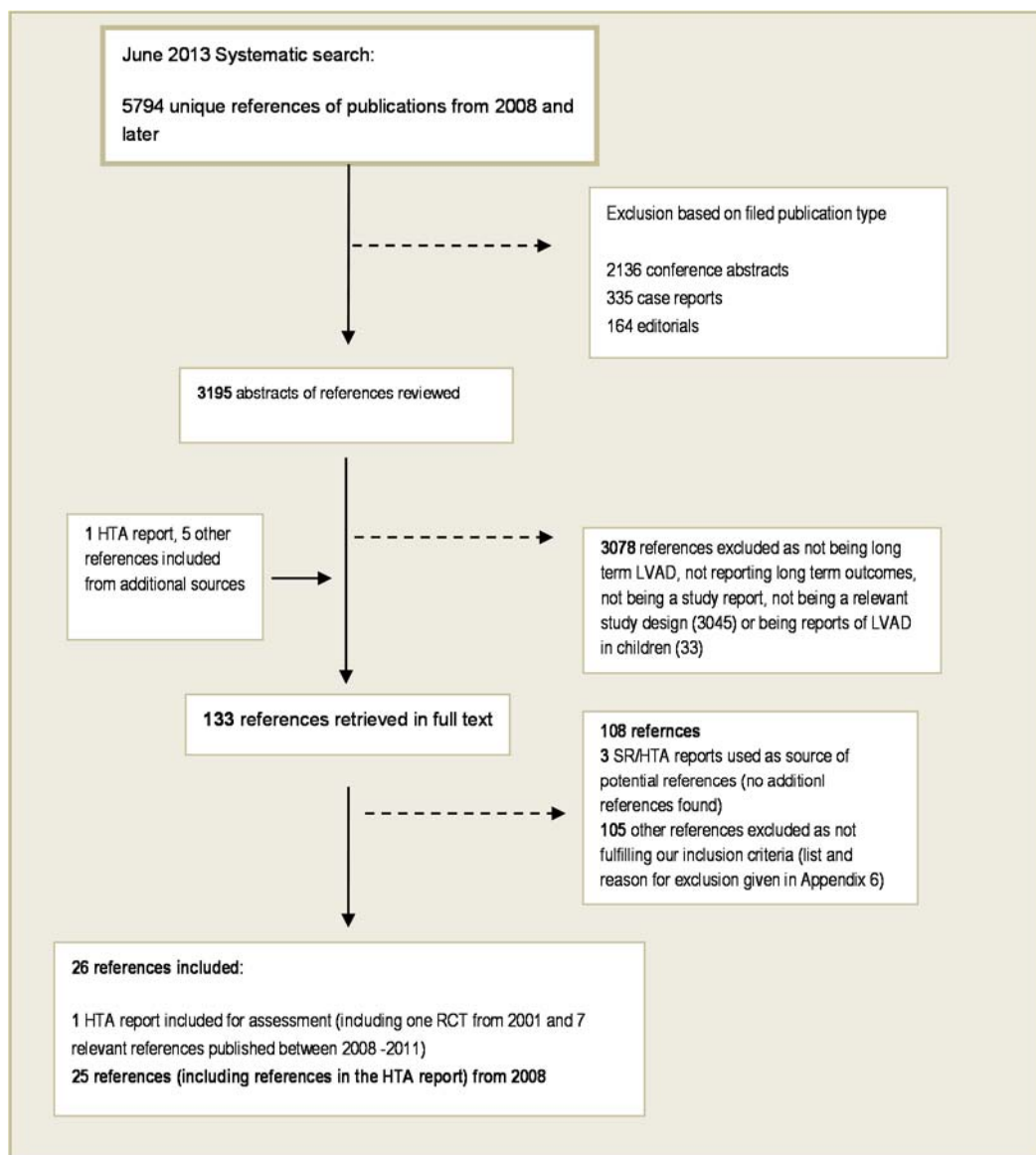
1. Har metoden potensielt store økonomiske, etiske, organisatoriske eller samfunnsmessige konsekvenser?
2. Er det stor usikkerhet eller uenighet knyttet til effekt, sikkerhet, etiske, økonomiske, organisatoriske og samfunnsmessige konsekvenser av å endre dagens anbefalinger?
3. Vil ny forskning og/eller en mer fullstendig metodevurdering kunne bidra til å redusere usikkerheten eller uenigheten?

Spørsmålene ble besvart med vekt på innspill fra fagekspertene og den oppsummerte kunnskapen om effekt, sikkerhet og status for bruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Litteratursøk

For å besvare spørsmål om effekt og sikkerhet utførte vi i juni 2013 et systematisk litteratursøk avgrenset til perioden etter 2008 (se vedlegg 3, 4, 5 og 6 for detaljer). En skjematisk fremstilling av inklusjonsprosessen er gitt i figur 2.



Figur 2 Skjematisk fremstilling av inklusjonsprosessen

Basert på gjennomgang av tittel og sammendrag hentet vi inn 133 publikasjoner i fulltekst som potensielt oppfylte våre inklusjonskriterier.

Etter å ha ekskludert retrospektive analyser og studier som ikke rapporterte relevante utfallsmål satt vi igjen med 26 inkluderte referanser, inkludert en nederlandsk metodevurdering fra 2011 (10) med 7 referanser, som overlappet med våre inklusjonskriterier. Alle referansene med unntak av en som bare omfattet fire pasienter ble hentet inn i fulltekst og revurdert av oss. Studiene som danner grunnlag for vurdering av klinisk effekt og sikkerhet er kort beskrevet i tabell 5, full karakteristikker er gitt i vedlegg 4.

Tabell 5 Studier inkludert for å vurdere klinisk effekt og sikkerhet

Studie ID –(referanse hoved publikasjon)	Beskrivelse	Inkludert for
REMATCH (28)	RCT fra 2001, N = 129, Varig behandling, Førstegenerasjons LVAD versus OMB	Overlevelse OMB
HeartMatell DT (29)	RCT fra 2009, N = 200 Varig behandling, Andregenerasjon versus førstegenerasjons + 2 publikasjoner av prospektiv videreføring andregenerasjons arm N = 281	Alle utfall
Daneshmand 2010 (30)	Kohort N = 153 LVAD versus transplantasjon ved bruk av refuserte hjerter - ikke aktuelt i Norge	Overlevelse
Drews 2011(31)	Kohort N = 174 Førstegenerasjon versus ulike andre og tredjegenerasjon	Overlevelse
INTERMACS (25)	1694 varig behandling (totalt > 6000) per juni 2012	Alle utfall
HeartWare CE (32)	Prospektiv pasientserie (Strueber 2011, N = 50) BTT	Alle utfall
ReVOLVE(33)	HeartWare HVAD «real life data, on label, post CE N=254 (Norsk deltagelse) BTT + Varig behandling	Overlevelse og komplikasjoner
Thoratec registeret* (34)	Registerdata N = 185, 83, og 83 Varig behandling	Pasientvolum
(35)	N= 1228 Varig behandling og BTT	Pumpeskifte
Gordon 2013* (36)	Prospektiv pasientserie N = 150	Bare infeksjon

*BTT = Bro til transplantasjon OMB = Optimal medisinsk behandling *Bare kort kommentert*

Presentasjon av resultater

Vi har presentert data fra studiene i følgende rekkefølge:

- LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling
- LVAD sammenlignet med transplantasjon
- En type LVAD sammenlignet med en annen type LVAD
- Relevante utfall fra prospektive studier og registerdata

Deretter har vi beskrevet pågående og registrerte studier, trukket en konklusjon og gitt best mulige anslag av overlevelse og livskvalitetsdata. En tabellbasert presentasjon av hovedfunn med vurdering av tillit til resultatene er gitt i vedlegg 1.2

Det var ikke grunnlag for å slå sammen data på tvers av studiene. Publikasjoner basert på samme protokoll, studienavn og nummer som RCTen fra 2009 er oppsummert og vurdert sammen med RCTen, dette gjelder selv om de bare rapporterer data fra LVAD armen.

De inkluderte studiene hadde gjennomgående brukt Kaplan-Meier overlevelsesanalyser. Kaplan-Meier analyser gir anledning til å sensurere data ved det tidspunktet de oppstår. Det vil si at resultater fra en deltager bare er med i analysen frem til tidspunktet for hendelsen. Eksempler på hendelser som ble sensurert er transplan- tasjon, eksplantasjon (fjerning av pumpen grunnet bedring), pumpekifte eller pumpereparasjon. Hva som ble sensurert varierer, og resultater fra én Kaplan-Meier overlevelsesanalyse kan derfor ikke alltid sammenlignes med resultatet av én annen analyse. I noen studier mangler opplysninger om dødsfall og sensurering. Relative estimat, (som regel) hazard ratio (HR) basert på Kaplan-Meier analyser er forskjellig fra relativ risiko (RR) målt når alle pasienter har nådd ett gitt tidspunkt. Der det er mulig, har vi presentert både relative effektestimater i forhold til gitte tidspunkt (RR), og relative effektestimater basert på Kaplan-Meier analysene (HR).

Vi fant at komplikasjoner ble rapportert på svært ulike måter i de inkluderte studie- ne. Noen studier rapporterte totalt antall komplikasjoner, andre insidens per pasien- tår. De fleste komplikasjonene er relatert til LVAD og relative effektestimater er derfor i liten grad relevant for komplikasjoner. Vi har vektlagt antall pasienter som får komplikasjonen og når den inntreffer. Insidenstall er gitt i vedlegg 1.3, men kan ikke direkte sammenlignes på tvers av studier.

LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling

I metodevarslet fra 2008 meldte vi om en pågående RCT (NCT00490321) som skul- le sammenligne bruk av en tredjegerasjons pulsatil pumpe (VentrAssist) med op- timal medisinsk behandling og andregenerasjons HeartMateII. Firmaet som sto bak studien (australske Ventracor) gikk konkurs i 2009. Pumpen ble trukket av marke- det og alle studier stoppet. Resultater av studien foreligger derfor ikke. Vi har ikke identifisert nye studier som direkte sammenlignet LVAD behandling med optimal medisinsk behandling.

Den eneste studien med data for direkte sammenligning av LVAD med optimal me- disinsk behandling er derfor fremdeles den amerikanske REMATCH studien fra 2001.

Overlevelse

Studien omfattet 129 pasienter og en Kaplan-Meier overlevelsesanalyse ble utført basert på data ved studieslutt, det vil si når det var 95 dødsfall (41 i LVAD gruppen

og 54 i kontrollgruppen). Antall dødsfall per tidsenhet ble ikke rapportert, og RR ved gitte tidspunkt kunne ikke beregnes. Studien rapporterte relativ risiko ved hjelp av Hazard ratio (HR) basert på sammenligning av gruppene i Kaplan-Meier analysen. Resultater for analysen er vist i tabell 6.

Tabell 6 Overlevelse i REMATCH studien: førstegenerasjons LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling

	Førstegenerasjons LVAD (95 % KI)	OMB (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)*
Ett års overlevelse	52 % (40 til 63 %)	28 % (17 til 39 %)	HR 0,52 (0,34 til 0,78)
To års overlevelse	29 % (19 til 40 %)	13 % (5 til 22 %)	

OMB = Optimal medisinsk behandling. KI = konfidensintervall. *Relativ risiko (HR = Hazard Ratio) (Park 2005). Eventuell sensurering fremgikk ikke av publikasjonen.

Analysen viste en risikoreduksjon på 48 % for å dø i LVAD gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Vår tillit til effektestimater er middels, (GRADE kvalitet middels), i denne vurderingen har vi trukket for usikkerhet grunnet mangel på overførbarhet (direktehet), nye LVAD system, endret medisinsk behandling og mulig endrede inklusjonskriterier. Vi har ikke trukket ytterligere for usikkerhet knyttet til studiestørrelse og analyse.

De hyppigste årsakene til dødsfall i LVAD gruppen var komplikasjoner relatert til behandling med LVAD. Den hyppigste årsak til død i gruppen med optimal medisinsk behandling var hjertesvikt (92 %).

Funksjon og livskvalitet

Ved inklusjon i REMATCH studien var alle pasienter i NYHA klasse IV. Etter ett års oppfølging oppnådde 71 % av de overlevende i LVAD gruppen og 17 % i kontrollgruppen NYHA klasse I eller II. Livskvalitet ble vurdert ved SF36, Beck Depression Inventory og Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWFQ)). For alle måleinstrumentene rapporterte forfatterne om en bedring fra utgangspunktet for LVAD gruppen, men ikke for kontrollgruppen. For eksempel var SF36 fysisk skår ved inklusjon 19 ± 19 og 18 ± 19 i henholdsvis LVAD og kontrollgruppen, mens måling etter ett år viste 46 ± 19 i LVAD gruppen mot 21 ± 21 i kontrollgruppen. Tilsvarende tall for SF36 mental skåre for LVAD versus kontroll var 33 ± 42 mot 25 ± 38 ved start og 64 ± 45 mot 17 ± 28 ved ett år. Etter to år var det for få pasienter igjen til at det ble utført målinger (Park 2005).

Ikke alle pasienter var tilgjengelige for måling av funksjon og livskvalitet (23 tilgjengelige av 24 i LVAD gruppen og bare 7 av 11 i kontrollgruppen). Vi vurderte at det ikke var grunnlag til å beregne relative effektestimater for disse utfallene.

Sikkerhet

I studien er antall komplikasjoner gjengitt som insidens per pasientår. Totalt antall hendelser, antall pasienter og pasientår i hver gruppe er ikke gitt. Alvorlige behandlingsrelaterte komplikasjoner hadde en insidens per pasientår på 6,45 i LVAD gruppen, mot 2,75 i gruppen som fikk optimal medisinsk behandling. Dette gir en økt risiko per pasientår på 2,35 (95 % KI 1,86 til 2,95) med LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Vår tillit til sikkerhetsrelaterte effektestimat basert på denne studien alene er lav (GRADE kvalitet lav). I denne vurderingen har vi trukket for at studien er liten og at resultatene, i liten grad er overførbare.

De vanligste komplikasjonene omfattet blødning, blodpropp, infeksjoner og mekaniske problemer ved pumpen. Insidens for mistanke om pumpefeil var 0,75 per pasientår. 10 av 68 (15 %) av pasientene måtte bytte ut pumpen i løpet av studietiden (se vedlegg 1.3).

Utfall relatert til kostnader, volum, organisering eller læringskurve

I REMATCH studien ble median verdi for antall liggedøgn i sykehus rapportert til 88 for LVAD gruppen mot 24 for gruppen som fikk optimal medisinsk behandling. Medianverdi for antall dager i live var 408, hvorav 305 ble tilbrakt utenfor sykehus i LVAD gruppen, mens tilsvarende tall for kontrollgruppen var 150 hvorav 105 var utenfor sykehus.

LVAD sammenlignet med transplantasjon

Vi fant ingen prospektive studier som direkte sammenlignet varig LVAD behandling med transplantasjon etter standard kriterier. Så vidt vi kan se, foreligger det dermed ingen kunnskap om relativ effekt av varig LVAD behandling direkte sammenlignet med transplantasjon. Vi fant heller ingen registrerte planlagte eller pågående studier med dette formål.

Neyt 2011 inkluderte en studie (37) som sammenlignet varig LVAD behandling (60 pasienter) med transplantasjon ved bruk av et «refusert hjerte» (93 pasienter). Dette er en prosedyre som tilbys utvalgte pasienter i USA som ikke er egnet for transplantasjon etter standard kriterier (se vedlegg 4). Bruk av refuserte hjerter er ikke aktuell behandling i Norge. Overlevelse basert på Kaplan-Meier ved ett og tre år var estimert til henholdsvis 78 % og 50 % for LVAD gruppen mot 75 % og 64 % for transplantasjonsgruppen. Studien har betydelig risiko for skjevheter, og vi har svært lav tillit til relative effektestimat for overlevelse og har ikke beregnet eller gjengitt disse.

En type LVAD sammenlignet med en annen type LVAD

Overlevelse

Antall dødsfall i HeartMateII studien etter ett og to år er vist i tabell 7. Vi fant at relativ risiko for død i gruppene ved oppfølgingstidspunktet ikke ga en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Vår tillit til effektestimater er middels (GRADE kvalitet middels), i denne vurderingen har vi bare trukket for at det var en liten studie hvor ikke alle analysemetoder ga signifikante effektestimater.

Tabell 7 Antall dødsfall i HeartMateII DT studien (2005-2007)

	Andregenerasjons LVAD (HMII) døde/totalt (%)	Førstegenerasjons LVAD (HM XVE) døde/totalt (%)	Relativ risiko (95 % KI)*
Dødsfall etter ett år (as treated) ¹	40/133 (30)	24/59 (41)	0,74 (0,49 til 1,11)
Dødsfall etter to år (as treated) ¹	52/133 (39)	29/59 (49)	0,80 (0,57 til 1,11)

*N = antall, KI = konfidensintervall *Relativ risiko (risk ratio) beregnet av oss basert på antall dødsfall ved hvert tidspunkt og totalt antall pasienter. HM= HeartMate ¹Tall for as treated analysen har vi hentet fra Thoratec instruction manual (www.thoratec.com).*

Det er overlevelse med original innsatt pumpe basert på Kaplan-Meier «intention to treat» analyser som ble rapportert av forfatterne (tabell 7). Analysen viste 46 % redusert risiko for å overleve med original innsatt førstegenerasjons LVAD sammenlignet med andregenerasjons LVAD. Vår tillit til effektestimater er middels (GRADE kvalitet middels), i denne vurderingen har vi bare trukket for at det var en liten studie hvor ikke alle analysemetoder ga signifikante effektestimater.

Tabell 7 Overlevelse med LVAD i HeartMateII DT studien

	Andregenerasjons LVAD (HM II)	Førstegenerasjons LVAD (HM XVE)	Relativ risiko (95 % KI)*
Ett års overlevelse -primærstudien (2005 - 2007)	68 % (95 % KI 60 til 76) 40 døde; 11 sensurert	55 % (95 % KI 42 til 69) 24 døde; 16 sensurert	HR 0,54 [0,34 til 0,86]**
To års overlevelse -primærstudien (2005 - 2007)	58 % (95 % KI 49 til 67) 52 døde; 19 sensurert	24 % (95 % KI 1 til 46) 29 døde; 28 sensurert	

*HM = HeartMate. Overlevelse er basert på Kaplan-Meier «intention to treat» analyser. Sensurerte data omfatter pasienter som har fått hjertetransplantasjon og pasienter som har skiftet eller reparert pumpen. *Relativ risiko (HR = Hazard risk). Det kumulative antallet døde og sensurerte for tidspunktet er hentet fra Thoratec instruction manual (www.thoratec.com).*

I videreføringen var det etter to år 98 døde av 281 pasienter (35 %). Kaplan-Meier ga ett års overlevelse på 73 ± 3 % (94 døde eller sensurerte) og to års overlevelse på 63 ± 3 % (98 døde, 35 sensurerte). Forfatterne antyder en bedret overlevelse i gruppen som fikk innsatt LVAD i perioden 2007-2009 sammenlignet med RCT dataene, men forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Hovedårsaker til død i HeartMateII DT studien er vist i tabell 8.

Tabell 8 Hovedårsaker til død i HeartMateII DT studien

	Årsaker til død
Førstegenerasjons LVAD (HMII XVE)	Hemoragisk hjerneslag (10 %), høyresidig hjertesvikt (10 %), multi-organsvikt (7 %) og iskemisk hjerneslag (5 %)
Andre generasjons LVAD (HMII)	Hemoragisk hjerneslag (9 %), høyresidig hjertesvikt (5 %), sepsis (4 %), ekstern kraftkildefeil (3 %), hjertestans (3 %) og blødning (3 %)

HM = HeartMate

I Drews 2011 ble en rekke ulike førstegenerasjons LVAD (64) og med ulike andre- og tredjegenerasjons LVAD (110) satt inn i perioden 1999 til 2009. Ett års, to års og tre års overlevelse i gruppen med andre og tredjegenerasjons pumpe var på henholdsvis 36 %, 26 % og 16 % mot 15 %, 12 % og 12 % i gruppen med førstegenerasjons pumpe. Dette er betydelig lavere enn i andre studier, og forfatterne opplyser at de fleste dødsfallene inntraff i løpet av de første tre månedene. Gjennomsnittsalderen til populasjonen i denne studien var høyere enn i andre studier, og de færreste av LVAD systemene som ble brukt i studien er aktuelle for norske forhold. Vi har svært lav tillit til effektestimater basert på studien (GRADE kvalitet svært lav) og har derfor ikke beregnet noe estimat, i denne vurderingen har vi trukket for at resultatene stammer fra en enkelt studie med høy risiko for skjevhet og at flertallet av pumpene som er brukt ikke vurderes som aktuelle av norske eksperter.

Funksjon og livskvalitet

I HeartMateII DT studien var alle pasientene i NYHA klasse IIIB eller IV ved studiestart. Antall pasienter etter ett og to år er vist i tabell 9. Resultatet viser en betydelig bedring av funksjonsstatus (NYHA klasse) fra baseline hos pasienter tilgjengelig for måling. Andre funksjonsrelaterte utfallsmål var 6 minutters gange, også for disse ble det rapportert om vedvarende bedring i alle grupper (ikke vist).

Tabell 9 Funksjonsrelaterte utfallsmål i HeartMateII DT studien

Pumpe og studie	Ett år NYHA I eller II / totalt (%)	To år NYHA I eller II /totalt (%)
Førstegenerasjon (Slaughter 2009)	11/18 (61)	1/1 (100)
Andre generasjon (Slaughter 2009)	55/72 (76)	40/50 (80)
Andre generasjon (Park 2012)	124/161 (77)	83/103 (81)

Livskvalitet i HeartMateII DT studien ble målt ved Minnesota Living with Heart failure Questionnaire (MLWHFQ) og Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). I tabell 10 er gjennomsnitt skår vist. Det foreligger ikke resultat fra alle pasienter ved tidspunkt for oppfølging. Dette skyldes dødsfall eller at noen av pasientene ikke lenger har den opprinnelig innsatte pumpen. Resultatene ga ikke grunnlag for å beregne relative forskjeller mellom gruppene.

I videreføringen av studien ble endring i bedring fra baseline rapportert. Etter ett år (181 pasienter målt) og to år (89 pasienter målt) var gjennomsnittlig endring henholdsvis 40 ± 25 og 42 ± 23 . Også MLWHFQ målingen viste gjennomgående og ved-

varende bedring (ikke gjengitt). En endring på 5 poeng ved KCCQ er i følge forfatterne klinisk signifikant. Livskvalitetsdata basert på HeartMate II DT studien er usikre og vi har ikke beregnet relative effektestimater.

Tabell 10 Eksempel på rapporterte livskvalitets utfall i HeartMateII DT studien

Type LVAD	Baseline (N målt)	Ett år KCCQ gjennomsnitt (N målt) målt hos de som er i live	To år KCCQ gjennomsnitt (N målt)
Førstegenerasjons	26,5 ± 17,4 (47)	59,1 ± 20,3 (18)	33,3 (1)
Andregenerasjons	27,4 ± 16,3 (115)	65,9 ± 20,00 (76)	69,9 ± 18,7 (47)

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionare, skåre på 0-100 hvor 100 er høy livskvalitet.

Andre utfallsmål relevante for å vurdere klinisk effekt

Vi hadde ikke planlagt å vurdere sammensatte utfall, antall transplanterte og antall som får fjernet pumpen grunnet bedring (eksplanterte). Vi har likevel valgt å rapportere dette siden det har relevans for å vurdere metoden.

To år med fravær av død, invalidiserende slag og/eller operasjon grunnet behov for utskifting eller reparasjon av pumpe var hovedutfall i HeartMateII DT studien (se vedlegg 4). Basert på «intention to treat» analyser oppnådde 62 av 134 (46 %) pasienter som var randomisert til andregenerasjons LVAD mot 7 av 66 (11 %) i gruppen med førstegenerasjons LVAD utfallsmålet. Vi har regnet ut at dette gir en relativ risiko (RR) på 4.36 (95 % KI 2.12 til 9.00) i favør av andregenerasjons LVAD. Det vil si 4,36 ganger større sjanse for å oppnå to år med fravær av død, invalidiserende slag og/eller reoperasjon grunnet pumpefeil med andregenerasjons LVAD sammenlignet med førstegenerasjons LVAD. Vår tillit til effektestimater for det sammensatte utfallsmålet er middels (GRADE kvalitet middels), i vurderingen har vi trukket for at dette er én enkelt liten studie.

I videreføringen av HeartMateII DT studien, ble det sammensatte utfallet oppnådd for 166 av 281 (59 %) pasienter som fikk andregenerasjons LVAD i perioden 2007-2009.

I HeartMateII DT studien ble det rapportert at 17 av 133 (12,8 %) som fikk andregenerasjons LVAD og 9/59 (15,2 %) som fikk førstegenerasjons LVAD, hadde gjennomgått hjertetransplantasjon grunnet bedring av tilstand. Antallet som fikk pumpen fjernet grunnet bedring var 2 av 133 (1,5 %) med andregenerasjons LVAD og 3 av 59 (5 %) med førstegenerasjons LVAD. Forskjellene mellom gruppene var ikke statistisk signifikante, men resultatet viste at pasienter som i utgangspunktet hadde fått LVAD som varig behandling, oppnådde såpass bedring at de kunne tilbys transplantasjon eller avvenes.

Sikkerhet

I begge armene av HeartMateII DT studien hadde over 90 % av pasientene behov for re-innleggelse i sykehus i løpet av oppfølgingstiden grunnet alvorlige komplikasjoner(29). En oversikt over rapportert insidens av komplikasjoner i studien og videreføringen av den er gitt i vedlegg 1.3. Siden førstegenerasjons LVAD ikke er et behandlingsalternativ har vi ikke beregnet relative effektestimater.

En tabellbasert oversikt over et utvalg vanlige komplikasjoner for andregenerasjons LVAD etter to års oppfølging er gitt i tabell 11. Blødning, infeksjoner, hjerneslag, behov for pumpeskifte og høyresidig hjertesvikt ble hyppig rapportert. Antall komplikasjoner og pasienter som opplevde komplikasjoner var gjennomgående lavere i videreføringen.

Tabell11 *Komplikasjoner HeartMateII DT andregenerasjons LVAD*

	Andregenerasjons LVAD (HMII DT) (2006-2007) RCT antall pasienter med hendelse/total (%) antall hendelser	Andregenerasjons LVAD (HMII DT) (2007-2009) Videreføring antall pasienter med hendelse/total (%) hendelser
Blødning med behov for blodoverføring	108/133 (81 %), 349	207/281 (74 %), 565
Blødning med behov for operasjon	40/133 (30 %), 49	55/281 (20 %), 68
Hjerneslag hemoragisk	15/133 (11 %), 15	13/281 (5 %), 14
Sepsis	48/133 (41 %), 81	78/281 (28 %), 133
Pumpe relatert infeksjon	47/133 (35 %), 100	84/281 (30 %), 133
Strømledning relatert	42/133 (32 %), 80	75/281 (27 %), 110
Pumpeskifte	12/133 (9 %), 13	22/281 (8 %), 22
Høyresidig hjertesvikt totalt	31/133 (23 %), 34	58/281 (21 %), 66
Rehospitalisering:	107/133 (94 %) antall ikke rapportert	Ikke rapportert

Informasjonen er basert på publikasjoner fra HeartMateII DT studien, fullstendig oversikt med insidens per pasientår er gitt i vedlegg 1.3.

Forfatterne trekker også frem at vedvarende risiko for blødning, kan henge sammen med at HeartMateII LVAD gir økt risiko for ervervet von Willebrandt syndrom som gir redusert blodplateaktivitet (38).

Basert på informasjon i Thoratec instruksjonsmanualen var risiko for komplikasjoner i HeartMateII DT størst de første 180 dagene, men for alle alvorlige komplikasjoner forbundet med dødelighet var det en betydelig og vedvarende risiko gjennom hele oppfølgingstiden (730 dager). Dette gjelder særlig sepsis og infeksjoner, men også blødning og hjerneslag (tall ikke gjengitt).

Utfall relatert til kostnader, organisering, volum og læringskurve

I tabell 12 har vi gjengitt utfall rapportert i HeartMateII DT studien som kan ha relevans for kostnader. Siden førstegenerasjons LVAD ikke lenger er en aktuell behandling, har vi ikke regnet ut relative effektestimat. I videreføringen av HeartMateII DT studien var behov for pumpekifte 22/281 (8 %). Det var også en trend til færre komplikasjoner. Årsakene til den observerte bedringen kan være flere, inkludert læring relatert til selve prosedyren, men også pasientutvelgelse, endringer i tilleggsbehandling, oppfølging og opplæring av pasienten. Forfatterne trekker frem at endring i anbefalinger for antikoaguleringsregimer kan ha gitt færre dødsfall forårsaket av hemoragiske hjerneslag i fortsettelsesstudien, og bedre oppfølging og opplæring av pasienten kan ha ført til færre infeksjoner relatert til strømleningen.

Tabell 12 Utfall relatert til kostnader og organisering HeartMateII DT studien

	Andregenerasjons LVAD Antall (%)	Førstegenerasjons LVAD (%)
Reoperasjon for reparasjon eller skifte av pumpe (intention to treat)	13/134 (10)	24/66 (36)
Antall med invalidiserende slag (intention to treat)	15/134 (11)	8/66 (12)
Antall skrevet ut med LVAD etter operasjon (as treated)	114/133 (86)	45/59 (76)
Median tid i sykehus etter operasjon (as treated)	27 dager	28 dager
Tid tilbrakt utenfor sykehus: i 2 år eller til, død, invalidiserende slag eller reoperasjon (as treated).	88 % av totalt 211 pasientår	74 % av totalt 41 pasientår
Re-innleggelse i sykehus* (as treated)	107/133 (94)	42/59 (96)

*Grunnet alvorlig komplikasjon

Relevante utfall fra prospektive pasientserier og registerstudier

Overlevelse

I tabell 13 har vi gjengitt overlevelse med pumpe ved varig og/eller langvarig behandling med andre- eller tredjegerasjons LVAD i prospektive pasientserier og større registerstudier publisert etter 2008 sammenlignet med resultater fra RCTen publisert i 2009. Overlevelse eller suksess er basert på Kaplan-Meier analyser med ulik sensurering og derfor ikke direkte sammenlignbar.

I HeartMateII DT studien ble alle pasientene fulgt i to år med transplantasjon, pumpekifte eller reparasjon som grunnlag for sensurering.

I INTERMACS registeret er pasientene fulgt fra 0 til 5 år med sensurering for transplantasjon og fjerning av pumpe grunnet bedring. Overlevelse ble rapportert å være

noe dårligere for varig behandling sammenlignet med bro til transplantasjon. Dette kan i følge forfatterne skyldes ulikheter mellom pasientene ved inklusjon og at disse pasientene ikke har tilgang til transplantasjon ved en akutt forverring(25). I en analyse av pasienter innrullert i INTERMACS registeret til og med 2011 med indikasjon varig behandling gjennomgikk 3 % hjertetransplantasjon og 0,3 % eksplantasjon grunnet bedring(39).

I ReVOLVE studien var tid med pumpe fra 1 til 1057 dager (snitt 363 + 280). 56 pasienter (22 %) ble transplantert, 3 ble eksplantert (1 %), 43 (17 %) døde med LVAD, og 152 (60 %) var i live med pumpe ved tidspunkt for analysen. Hovedårsaker til død var multiorgansvikt, nevrologiske årsaker og sepsis. Utfallsmålet som ble rapportert på bakgrunn av Kaplan-Meier analyser var det sammensatte utfallet suksess: overlevelse, transplantasjon eller eksplantasjon grunnet bedring.

Tabell 13 Overlevelse eller suksess*andre og tredjegerasjons LVAD

Studie og indikasjon (n ved studiestart)	Ett år	To år	Tre år	Fire år
HeartMatell DT (RCT), varig behandling (134)	68 %	58 %	-	
HeartMatell DT videreføring, varig behandling (281)	73 %	63 %		
Ulike typer, varig behandling og BTT (110) Drews 2010	36 %	26 %		
INTERMACS HeartMate II ¹ varig behandling ² (1694)	78 %	64 %	-	
INTERMACS HeartMate II ¹ varig behandling og BTT (5436)	80 %	70 %	59 %	47 %
HeartWare CE BTT ³ (50)	84 %	79 %		
ReVOLVE HeartWare HVAD varig behandling og BTT ³ (254)	85 %	79 %	73 %	

**Overlevelse er i de fleste tilfeller basert på Kaplan-Meier analyser og gjenspeiler overlevelse med pumpe, det kan være ulikheter i analysene som gjør at de ikke er direkte sammenlignbare. Studier som ikke skiller mellom pulsatile og kontinuerlig flyt LVAD er ikke tatt med, studier med færre en 10 deltagere er ikke tatt med. RCT = randomisert kontrollert studie, n = antall deltagere, ¹Hovedvekten av LVAD i INTERMACS er andregenerasjons HeartMateII. ² Tallene for varig behandling er lest av kurve og derfor usikre. ³Utfallsmålet for tredjegerasjons HeartWare HVAD er suksess: dvs overlevelse, transplantasjon eller eksplantasjon grunnet bedring.*

Resultatene er ikke direkte sammenlignbare, men styrker resultatene av HeartMateII DT studien om at andregenerasjons LVAD gir bedre overlevelse enn førstegenerasjons. Med hensyn til tredjegerasjons LVAD er det usikkert om de er bedre enn andregenerasjons LVAD.

Risikofaktorer

Flere av publikasjonene fra INTERMACS registeret har sett på risikofaktorer og forskjeller mellom ulike sub-grupper. Når det gjelder risikofaktorer for død i gruppen som fikk varig behandling (39) fant Kirklin og medarbeidere følgende faktorer av betydning: alder, høy kroppsmasseindeks (BMI >32), tidligere kreft- eller hjerteopera-

sjon, INTERMACS nivå 1, blod- urea- nitrogen (BUN), bruk av pulsatil LVAD og høyresidig hjertesvikt.

Gjennomgående fant vi at det er få kvinner som har fått LVAD behandling. En analyse av data fra INTERMACS registeret for pasienter innrullert til og med mars 2010, viste 401 kvinner (20 %) og 1535 (80 %) menn (40). Analysen viste ingen signifikante forskjeller i overlevelse mellom kvinner og menn som fikk LVAD, men kvinner hadde sammenlignet med menn, færre hjertetransplantasjoner etter LVAD. Forfatterne ga ingen forklaring på hvorfor færre kvinner får LVAD sammenlignet med menn.

Funksjon og livskvalitet

I den nederlandske metodevurderingen påpekes det at funksjon og livskvalitet ikke ble målt med et generisk måleinstrument som EQ-5D (10), noe som gjorde at tall for livskvalitet fra RCTene ikke ble brukt. INTERMACS registeret legger opp til bruk av EQ5D Visual Analog Scale (skåre 0 til 100 hvor 100 er best) som mål for generelt velvære før og etter LVAD implantasjon (25). Imidlertid har dette ikke blitt rapportert for alle pasienter. Av de totalt 1694 pasientene som fikk LVAD for varig behandling, foreligger EQ5D baseline karakteristikkk bare for 852 pasienter. Resultater for pasienter som hadde fått varig behandling inntil 2012 er vist i tabell 14. På grunn av ufullstendighet er resultatene usikre, men hos målte er livskvalitet betydelig bedre etter behandling.

Tabell 14 *Generell velvære før (pre) og etter (post) LVAD implantasjon (antall pasienter med LVAD som varig behandling totalt 1694)*

	Pre implan- tat (N)	Post implantat 3 måneder (N)	Post implantat 6 måneder (N)	Post implantat 12 måneder (N)
EQ5D VAS skåre	40 (852)	68 (528)	72 (466)	72 (281)
Selvhjelpenhet (self care): med problemer	49 %	37 %	29 %	30 %
Vanlige aktiviteter (usual activities): med problemer	93 %	61 %	47 %	52 %

N = antall målte deltagere EQ5D VAS = Visual Analog Scale hvor med en skåre fra 0 til 100 hvor 100 er best. Dataene er lest av fra kurver og derfor bare ca verdier.

HeartWare CE studien rapporterte data fra KCCQ testing som mål på bedret livskvalitet, funksjon ble ikke rapportert. For alle målte, dvs 38 ved baseline og 21 ved seks måneder var det en økning i livskvalitet. Data for senere målinger foreligger ikke.

Sikkerhet

I INTERMACS registeret ble komplikasjoner rapportert som antall hendelser per 100 pasientmåneder i det første pasientåret. Fra den siste rapporten (25) har vi hentet tallene for alle pasienter i registeret med førstegangs andregenerasjons LVAD (5358). En analyse av tallene frem til 2011 for varig behandling med andregenera-

sjons har vi hentet fra Kirklin og medarbeidere 2012 (39). Vi har gjengitt insidens av utvalgte komplikasjoner både for LVAD brukt som varig behandling og LVAD totalt sett og i vedlegg 1.3. Omregnet til hendelser per pasientår var det totalt 3,13 hendelser per pasientår for pasienter som hadde fått varig behandling. Blødning var den vanligst rapporterte hendelsen med en insidens det første året på 0,99 per pasientår for varig behandling og 0,79 for alle. Deretter kom infeksjoner (type er ikke presisert) med en insidens på 0,67 i begge kohorter, nevrologiske hendelser med en insidens på 0,16 i begge kohorter og mekanisk sammenbrudd med en insidens på 0,1 i begge kohorter.

Basert på 5436 pasienter med 3611 hendelser rapporter INTERMACs registeret at pasienter som unngår en alvorlig komplikasjon, synker fra 59 % første måned til 48 % ved tre måneder, 40 % ved 6 måneder, 30 % ved 12 måneder, 19 % ved 24 måneder til 14 % ved 36 måneder. Det vi si at over 80 % av pasientene i registeret hadde opplevd en alvorlig komplikasjon ved 36 måneder.

Basert på 5364 pasienter med andregenerasjons LVAD og 208 pumpekift unngikk 90 % pumpekifte i løpet av 36 måneder. Skiftene var hyppigst i begynnelsen, men vedvarte over hele perioden. Tid til pumpekifte ble også rapportert i en retrospektiv analyse av registerdata samlet inn av Thoratec med 490 pasienter som fikk LVAD som bro til transplantasjon og 638 som fikk LVAD som varig behandling (totalt 1128 pasienter med totalt 79 pumpekiftninger) i perioden 2005 til 2010. Median tid til pumpekifte var 428 dager (fra 0 til 1474 dager), i 73 av 79 tilfeller dreide deg seg om å skifte andregenerasjons HeartMateII til en ny pumpe av samme (35).

Vi har vist forekomst av de vanligste komplikasjonene i I HeartWare CE studien (33) i vedlegg 1.3. I studien ble det i løpet av de første to årene rapportert om 92 komplikasjoner som oppstod hos 39 av 50 (78 %) pasienter i løpet av 47,8 pasientår. Dette ga en insidens på 1,92 per pasientår. De vanligste komplikasjonene var blødning og infeksjoner.

Av totalt 254 pasienter i ReVOLVE registeret opplevde 28 % blødning, 9 % høyresidig hjertesvikt, 8 % hjerneslag, 5 % gastrointestinal blødning, 5 % sepsis, 6 % opplevde strømledningsrelatert infeksjon og 4 % nyresvikt. Pumpekifte ble foretatt hos 16 %.

I en prospektiv studie hvor pasientene ble fulgt i ett år (eller til transplantasjon eller død) opplevde 22 % av pasientene en eller flere tilfeller av infeksjon(36). Tiden til den første infeksjonen var 68 dager, infeksjoner forekom hyppigere i perioden etter operasjon, men var deretter konstant forekommende etter 60 dager.

Behandlingsvolum og læringskurve

Betydningen av behandlingsvolum ble sett på i et utvalg av data samlet inn i Thoratec registeret(34). Studien omfattet 377 pasienter ved 68 sentre. Ett års overlevelse

ble analysert avhengig av antall prosedyrer gjennomført. Overlevelse etter ett år var 47,8 % hos sentre med færre enn 4 LVAD prosedyrer per år, og 67,4 % i sentre med fler enn 9 prosedyrer). Forfatterne fant en signifikant sammenheng mellom volum og overlevelse, men trekker frem at ulike faktorer inkludert læringskurve, forskjeller i pasientgrunnlag og utvalgskriterier med mer kan ha påvirket dette.

I en publisasjon fra INTERMACS registeret(41), ble 1496 i INTERMACS registeret som fikk LVAD sammenlignet med LVAD i studien som ga grunnlag for FDA godkjenning av HeartMateII som bro til transplantasjonsstudien (Miller 2007, (42)Pagani 2009). Forfatterne fant signifikant høyere overlevelse med pumpe i registeret sammenlignet med godkjenningsstudien (ett års overlevelse $84,9 \pm 1,1$ sammenlignet med $75,6 \pm 2,4$). Det var også en trend mot færre infeksjoner.

Pågående og registrerte studier

Et søk i august 2013 etter studier registrert i ICTRP databasen eller ClinicalTrial.gov ga 53 unike treff hvorav vi vurderte 15 som direkte relevante for spørsmålene stilt i dette metodevarslet, 10 av disse var registrert i 2008 eller senere (se tabell i vedlegg 5, hvor vi også har angitt publikasjoner fra relevante studier) hvorav to var pågående RCTer. Den ene (NCT01166347, 450 deltagere) var registrert i 2010, og sammenligner tredjegerasjons HeartWare HVAD med andregenerasjons HeartMateII som varig behandling. Den andre (NCT01627821, 350 deltagere) var registrert i 2012, og sammenligner tredjegerasjons Jarvik 2000 med andregenerasjons HeartMateII som varig behandling. Begge studiene utføres for å gi grunnlagsdokumentasjon for FDA godkjenning av pumpene som varig behandling i USA. Resultater fra studiene er forventet å foreligge i henholdsvis 2014 og 2016. Øvrige studier var ikke-RCTer. Med unntak av en publisasjon fra én studie (NCT00751972) som omfatter HeartWare HVAD som bro til transplantasjon(43), fant vi ingen publikasjoner av studier registrert i 2008 eller senere. Publikasjonen fra HeartWare HVAD studien omfattet bare resultater for inntil 6 måneder etter innsetting av pumpe og ble derfor ikke inkludert. Med hensyn til nye typer små pumper som delvis avhjelper venstrehjertekammer og derfor beregnet for pasienter i mindre alvorlige kategorier av hjertesvikt fant vi en prospektiv pasientserie (NCT01879670, Circulite Synergy 65 deltagere) registrert i 2013. Resultater fra denne studien er forventet å foreligge i 2015.

Best mulige anslag av overlevelse og livskvalitetsdata

På bakgrunn av gjennomgåtte studier er det ikke mulig å trekke sikre konklusjoner for klinisk effekt av nye typer LVAD sammenlignet med dagens tilbud i Norge (optimal medisinsk behandling og transplantasjon). Likevel ser vi det som riktig på bakgrunn av den samlede dokumentasjonen LVAD kan gi forlengnet levetid og økt livskvalitet for nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt sammenlignet med

optimal medisinsk behandling. Hvor stor effekt LVAD kan gi er forbundet med stor usikkerhet.

Et best mulig anslag på overlevelse ved optimal medisinsk behandling basert på resultater fra RCTen utført i 2001 er 28 % overlevelse etter ett år og 13 % etter to år. Anslaget bør sannsynligvis justeres noe opp i forhold til erfaringer fra dagens praksis.

Et best mulig anslag av overlevelse med andregenerasjons LVAD ligger på ca 70 % etter ett år og ca 60 % etter to år. Det er større usikkerhet knyttet til tredjegenerasjons LVAD siden resultater av sammenlignende studier ikke foreligger. Det er stor usikkerhet knyttet til overlevelse utover to år.

Kostnader

For å belyse kostnadene har vi oppsummert resultater av internasjonale helseøkonomiske analyser. Vi inkluderte en analyse fra Nederland (44) og en fra USA (45). Begge er basert på overlevelsedata fra HeartMateII DT studien for LVAD armen og REMATCH studien for optimal medisinsk behandling (se klinisk effekt og sikkerhet). Vårt systematiske søk identifiserte ingen helseøkonomiske vurderinger for tredjegerasjon LVAD som varig behandling. Vi har imidlertid omtalt en mikro-kostnadsanalyse av sykehusrelaterte utgifter som ble utført ved OUS.

I vurdering av resultatene må det tas hensyn til at resultater av helseøkonomiske evalueringer fra andre land ikke er direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes faktorer som forskjell i priser, kostnader og epidemiologiske forhold mellom land.

Kostnadseffektivitet

Vi fant en analyse fra Nederland (44) og en fra USA (45) som hadde sett på kostnadseffektivitet av LVAD som varig behandling. Begge er basert på overlevelsedata fra HeartMateII DT studien for LVAD armen og REMATCH studien for optimal medisinsk behandling (se klinisk effekt og sikkerhet). Vårt systematiske søk identifiserte ingen helseøkonomiske vurderinger for tredjegerasjon LVAD som varig behandling.

Helseøkonomisk vurdering fra Nederland

Vurderingen utført av Neyt og medarbeidere fra Nederland (44) er den mest relevante helseøkonomiske vurderingen sett i norsk perspektiv. De vurderte økonomiske aspekter av andregenerasjon LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling ved hjelp av en modell av Markov-typen og fra et samfunnsperspektiv. Modellen benyttet en sykluslengde på en måned og inkluderte tre ulike helsetilstander: ingen hendelse, innleggelse i sykehus og død. Pasienter ble fulgt opp til alle var døde. Effektestimatene fra de kliniske studiene ble ekstrapolert utover studieperioden. Kostnader knyttet til hjertepumpe, implantasjon, innleggelse i intensivavdeling og sengepost, laboratorie- og diagnostiske tjenester, legemidler, reinnleggelse, polikliniske konsultasjoner og reisekostnader var inkludert i analysen. Data på livskvalitet

ble hentet fra en studie fra 1997 (46). Livskvaliteten i studien ble målt ved hjelp av ”standard gamble” teknikk i pasienter behandlet med en førstegenerasjons LVAD som bro til transplantasjon. Usikkerheten knyttet til variablene ble vurdert med probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Modellen foreslår at behandling med HeartMate II som varig behandling, medfører signifikant lavere dødelighet (3,23 vunne leveår) og bedre livskvalitet (2,83 vunne QALY) i forhold til optimal medisinsk behandling. Imidlertid er behandling med LVAD kostbar (merkostnad på € 299 100 ≈ 2 400 000 Nkr). De største kostnadene er knyttet til implantasjon, reinnleggelse og oppfølging. Inkrementell kostnadseffektivitetsrate (ICER) ble estimert til € 94 100 ≈ 760 000 Nkr per vunnet leveår og € 107 600 ≈ 870 000 Nkr per vunnet QALY¹. Forfatterne konkluderte med at ICER-verdien var høyere enn de grenseverdier som har vært foreslått som kostnadseffektivt i det nederlandske helsevesenet (ca. € 56 000 ≈ 450 000 Nkr). For en betalingsvilje på € 80 000 ≈ 650 000 Nkr per vunnet QALY, hadde LVAD som varig behandling kun 16 % sannsynlighet for å være kostnadseffektivt.

Helseøkonomisk vurdering fra USA

Den amerikanske analysen (45) er utført som del av HeartMateII DT studien. Analysen er bygget på en Markov-modell som har inkludert 2 ulike helsetilstander (”alive” eller ”dead”). Tidshorisonten av analysen var 5 år. Analysen ble utført fra et helse-tjenesteperspektiv, der bare de direkte kostnader knyttet til behandling og oppfølging av pasientene ble inkludert i modellen. Tre hovedkategorier av kostnader ble inkludert i analysen: kostnader knyttet til LVAD implantasjon inkludert sykehus-kostnader, reinnleggelser og polikliniske kostnader. En indirekte metode ble brukt for å estimere livskvalitet. Estimaten for livskvalitet ble basert på nytte-verdien knyttet til hver NYHA klasse og på sannsynligheten for å være i forskjellige NYHA klasser før og etter implantasjon av LVAD eller optimal medisinsk behandling. Enveis sensitivitetsanalyse ble utført for å belyse usikkerheten knyttet til resultater.

Fra en 5-års tidshorisont viste resultater at bruk av LVAD som varig behandling innebærer en merkostnad på omtrent \$ 297 550 ≈ 1 775 000 Nkr, og gir en helsegevinst på 1,5 vunne QALY og 1,78 vunne leveår i forhold til optimal medisinsk behandling. Kostnadseffektiviteten var beregnet på \$ 167 208 ≈ 1 000 000 Nkr per leveår og \$ 198 184 ≈ 1 182 000 Nkr per QALY, noe som var høyere enn de grenseverdier som har vært foreslått for vurdering av kostnadseffektivitet i det amerikanske helsevesenet (\$ 50 000- \$ 100 000). Imidlertid konkluderte forfatterne med at ICER-en for-

¹ QALY: Quality Adjusted Life Years- kvalitetsjusterte leveår

bundet med bruk av kontinuerlig LVAD som varig behandling har blitt betydelig lavere i forhold til bruk av pulserende pumper (\$198 184≈1 182 000Nkr per vunnet QALY vs. \$ 802 700≈4 787 000 Nkr per vunnet QALY).

Analysene indikerer at LVAD som varig behandling gir bedre overlevelse og livskvalitet sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Behandlingen er imidlertid kostbar, og kostnadseffektivitetsrater var høyere enn de grenseverdier som har vært foreslått for vurdering kostnadseffektivitet i USA. Resultatene var mest følsomme for endringer i kostnader knyttet til implantasjon, pris på selve pumpen, reinnleggelse i sykehus og oppfølging, samt langtidsoverlevelse og livskvalitetsestimater. Videre økonomiske vurderinger antydte at sannsynligheten for at bruken av LVAD blir kostnadseffektiv, er liten med mindre kostnadene til pumpene og innsettingen av dem synker og/eller den kliniske effekten og nytteverdien ved bruk øker.

Resultater fra sammenligningen mellom annengenerasjon LVAD med førstegenerasjons pulserende pumper, viste at utvikling av teknologien førte til lavere sykehuskostnader (ca. 50 %) og signifikant lavere kostnad per QALY (45;47). Andre faktorer som bedre pasientseleksjon og økt klinisk kompetanse, kan gi reduksjon i kostnader knyttet til implantasjon, reinnleggelse og komplikasjoner.

Kostnader av LVAD i Norge

Anslag for norske kostnader forbundet med bruk av LVAD er begrenset til behandling som bro til transplantasjon. Mishra og medarbeidere 2012 (48) sammenlignet sykehusets total kostnader ved implantering av to ulike tredjegerasjon LVAD-er (VenterAssist og HeartWare HVAD). Sykehuskostnader ved behandling av 20 implantasjoner (i perioden 2005-2009) og 9 implantasjoner med en nyere type LVAD (HeartWare) (i perioden 2009 til 2011) utført ved OUS ble evaluert og sammenlignet. Gjennomsnittsalderen for pasientene var 41 år (10-72 år). Ved avslutning av studien brukte tre pasienter fortsatt pumpen, 22 pasienter fikk transplantasjon og 4 pasienter døde før transplantasjon. Kostnadene knyttet til personalressurser, forbruksvarer, medikamenter, blodprodukter, selve implantasjonen og overhead kostnader ble inkludert i analysene. Gjennomsnittlige kostnader per pasient ble beregnet for hele behandlingsforløpet: 1) perioden før implantasjon (pre-LVAD fase) hvor det anvendes ressurskrevende prosedyrer i intensivavdeling, 2) implantasjonsfase som omfatter kostnader knyttet til selve hjertepumpe, implantasjon og påfølgende innleggelse i intensivavdeling og vanlig sengeavdeling, 3) post-LVAD fase som omfatter kostnader forbundet med ett års oppfølging etter implantasjon (reinnleggelse, polikliniske konsultasjoner og dagopphold). Alle kostnadene ble rapportert i 2011-pris. Vi har gjengitt gjennomsnittlige kostnadene per pasient for de to pumpene i tabell 15.

Den største andelen av de totale gjennomsnittkostnadene var knyttet til implantasjonsfase. Kostnader for selve pumpen utgjorde ca 32 % til 58 % av kostnaden til implantasjon. Den totale kostnaden for alle tre faser var nesten 30 % lavere ved bruk av den nyere pumpetyper (selv om selve pumpen var dyrere) i forhold til bruk av VentrAssist LVAD, hovedsakelig på grunn av lavere kostnader i Pre-LVAD fasen. Gjennomsnittlig liggetid for både pre-LVAD fase og implantasjonsfase var også kortere for pasienter som ble behandlet med den nye pumpen (HeartWare).

Tabell 15. Gjennomsnittlige kostnader per pasient (NOK)

	VentrAssist*	HeartWare HVAD
Pre-LVAD fase	1 081 509 (32 %)	370 985 (15 %)
Implantasjonsfase	2 195 010 (65 %)	2 009 137 (84%)
Post-LVAD fase	104 939 (3 %)	16 350 (0,7%)
Total gjennomsnittkostnad	3 395 975 (769 312 - 7 234 334)	2 396 473 (1 824 332 - 3 611 451)

* Kostnader knyttet til VentrAssist ble justert opp fra 2007 til 2011 basert på konsumprisindeks.

Forfatterne konkluderte med at de synkende kostnader muligens kan forklares ved læringseffekten inkludert bedre logistikk, pasientseleksjon og oppfølging av pasienter (de første 9 pasienter, som ble behandlet med den eldre pumpetyper, ble fulgt opp på Rikshospitalet, mens seinere ble denne oppgaven fordelt til lokale sykehus). Det bør imidlertid tas hensyn til at i denne studien ble kun kostnader ved bruk av LVAD vurdert, og ikke sammenlignet med optimal medisinsk behandling.

Fagekspertene ved OUS opplyser at Pre-LVAD fasen er høyere i Norge enn for andre land, dette skyldes flere faktorer. OUS har en strategi pr i dag som fokuserer på å få pasienten vellykket transplantert uten bruk av LVAD, mens andre sentra legger inn LVAD i påvente av hjerte fordi de vet at pasienten ikke vil overleve ventetiden. Det betyr færre kostnader i forkant, og enten lengre tid med LVAD og/eller komplikasjoner med LVAD som fremtvinger en øyeblikkelig hjertetransplantasjon. Kostnader for LVAD som bro til transplantasjon kan ikke direkte overføres til varig behandling.

Finansieringsordningen for LVAD i Norge

Fra 2010 har DRG vekten for hjertetransplantasjon (DRG-103) inkludert hjertepumpen i refusjonsgrunnlaget, og fra 2014 skal DRG-koden endres til *"hjertetransplantasjon og implantasjon av VAD"*(49). I 2013 er DRG vekten for hjertetransplantasjon 31,275 (ISF-2013). Dette innebærer en enhetsrefusjon på ca. NOK 1 233 705. Det er vanskelig å anslå total kostnader som belastes det norske helsevesenet ved bruk av LVAD " som varig behandling", siden det er stor usikkerhet knyttet til både

samlede behandlingstkostnader og antall pasienter som vil kunne være aktuelle for å få implantert en medisinsk hjertepumpe for varig behandling. Teknologien er relativt ny og under utvikling, og data fra flere relevante sammenligninger og langtidsoppfølging mangler.

Konklusjon

Kostnadene ved LVAD er sannsynligvis lavere enn i 2008, men fremdeles høye og forbundet med usikkerhet. En norsk analyse av sykehuskostnader knyttet til implantering av LVAD som bro til transplantasjon, viste en gjennomsnittskostnad per pasient på rundt 2 millioner kroner.

Merkostnader og mereffekt ved bruk av LVAD for varig behandling i forhold til de andre alternative behandlingene i Norge bør bygge på en kostnadseffektivitetsanalyse som er tilpasset norske forhold.

Forfatterne av de internasjonale analysene konkluderer med at det er behov for en studie som direkte sammenligner LVAD som varig behandling med optimal medisinsk behandling med bruk av et generisk måleinstrument for livskvalitetsdata. Av etiske grunner er det imidlertid lite sannsynlig at en slik studie vil kunne bli gjennomført i form av en RCT.

Etiske utfordringer

Beskrivelse av problemet som helsetiltaket skal løse

Hensikten med LVAD som varig behandling er å gi livsvarig, permanent sirkulasjonsstøtte til pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet og hvor transplantasjon ikke er aktuelt. Målet er livsforlengelse og bedret livskvalitet. Det dreier seg om høyteknologisk, spesialisert behandling for en pasientgruppe som ellers har en svært dårlig prognose.

Berørte parter

Tiltaket berører og involverer en rekke parter og interessenter som pasient, pårørende, helsepersonell som yter pleie og omsorg både i spesialist- og primærhelsetjenesten, fastlege, sosialtjenester, rehabiliteringstjenester, pasientnære beslutningstagere og beslutningstagere på overordnet plan, myndigheter, politikere og industri, for å nevne noen. Det gir praktiske, økonomiske og organisatoriske utfordringer. Kunnskap, klinisk erfaring, tverrfaglig samarbeid og kontinuerlig etisk refleksjon må stå sentralt. Det er kunnskapshull når det gjelder behandlingen (se avsnitt om behov for forskning). Hvordan og om norsk helsetjeneste skal bidra til å fylle noen av disse hullene har også etiske og moralske aspekter. Skal norsk helsetjeneste bidra, og i så fall på hvilken måte, hvor mye og hvem skal bære omkostninger og risiko ved utprøving? Fagekspertene påpeker at det kan være uetisk å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier.

Risiko for pasienten og ikke tilsiktet anvendelse

Behandling med LVAD er forbundet med betydelig risiko for komplikasjoner (se avsnittet om sikkerhet), og for noen pasienter vil risikoen overstige fordelene ved behandling.

Den teknologiske og medisinske utviklingen på området er fascinerende og faglig utfordrende. Det gir både faglig og menneskelig prestisje å bruke teknologiske nyvinninger. Økonomiske interesser kan også være med i bildet. Grensen mot utprøvende og eksperimentell behandling kan være vanskelig å trekke. På den ene side kan man si at dette er alvorlig syke pasienter som ikke har noen reelle alternativer for å oppnå livsforlengelse. På den annen side er det desto viktigere ikke å utsette

alvorlig syke pasienter for unødig risiko, ekstra lidelse og i verste fall en enda tidligere død.

Bruk av teknologien

Behandlingen det her er snakk, om er ressurskrevende både med hensyn til personell og økonomi. Men ikke å gi et tilbud om effektiv livsforlengende og symptomlindrende behandling til norske pasienter med alvorlig hjertesvikt, gir etiske utfordringer. Det utfordrer den moralske forpliktelse de fleste kjenner i forhold til å hjelpe. Siden behovet for denne behandlingen ofte vil kunne forutsees, er det nærliggende å tro at enkelte pasienter selv vil ønske å betale for behandlingen utenfor Norges grenser, dersom de ikke får et tilbud i Norge. Dette utfordrer prinsippet om lik tilgang til helsetjenester. I et større perspektiv må man også forholde seg til at prioritering av ett kostbart og ressurskrevende tiltak for noen pasienter, vil føre til nedprioritering av tiltak overfor andre pasienter, med mindre det tilføres nye ressurser.

Tiltaket gir, i tillegg til de generelle utfordringer knyttet til avslutning av livsforlengende behandling, spesielle utfordringer knyttet til deaktivering av pumpen. Problemstillingene vil ofte være komplekse, og kan framstå forskjellig over tid og pasienter i mellom.

Tre områder står sentralt ved utvelgelse av pasienter, og vil kunne reise viktige etiske spørsmål og dilemmaer som krever tverrfaglig kompetanse (26)

- 1) Tydelige og nedfelte inklusjons- og eksklusjonskriterier, og som omfatter både medisinske indikasjoner og kontraindikasjoner, psykososiale forhold, egenomsorgsevne, geografiske faktorer etc.
- 2) Medisinske kriterier må være basert på det til enhver tid gjeldende kunnskapsgrunnlag.
- 3) Beslutninger om å utvide eller begrense virksomheten må baseres på pålitelige data om behov, kostnader og resultater av behandlingen. Hvorvidt behandlingen kan anses som kostnadseffektiv og nyttig, og hvordan man skal definere dette, vil nødvendigvis være gjenstand for diskusjon, spesielt i forhold til overordnede prioriteringer.

Pasientene som kan være aktuelle for LVAD som varig behandling, må ha en høy grad av egenomsorgsevne. For å kunne leve optimalt med en LVAD må de beherske blant annet (50):

- Håndtering og stell av ledningen mellom kroppen og batteriet
- Forebygge eventuelle infeksjoner

- Adekvat ernæring og trening
- Medisinering spesielt blodfortynnende medisiner
- Være oppmerksomme på tegn til infeksjoner, behov for justering av blodfortynnende, forstyrrelser i væskebalansen
- Sørge for strømtilførsel til LVAD'en lading av batteriene
- Kjenne til kontrollsistemene, alarmer etc for LVAD'en
- Hvordan de skal forholde seg i situasjoner knyttet til alarmer, tegn til komplikasjoner eller mekanisk svikt

Pårørende og andre omsorgspersoner samt helsepersonell på lokalsykehus og i primærhelsetjenesten, må også kjenne til og kunne beherske dette. Det er behov for opplæring og for kunnskapsbaserte retningslinjer og nedfelte prosedyrer.

Etter at beslutninger om bruken av tiltaket er fattet på overordnet nivå, vil ansvaret for å følge opp dette og velge ut pasienter med forventet nytte av behandlingen, ligge hos det behandlingsansvarlige teamet i spesialisthelsetjenesten. Det kan innebære vanskelige etiske og moralske utfordringer for dem som må ta de pasientnære beslutningene. Eksempler på dette kan være at man ikke kan tilby en behandling som det er rimelig å tro vil forlenge livet og/eller bedre livskvaliteten hos pasienten, eller i motsatt fall når pasienter og/eller pårørende krever en behandling som ikke kan ansees å ha tilstrekkelig nytte i forhold til risiko og ressursbruk.

Utfordring av dagens lovverk

En hovedregel i norsk helserett er at det er pasientene selv som bestemmer både om de vil ha behandling, og om de ikke vil. Dette fremgår av pasient og brukerrettighetsloven kap 4 (51). En beslutning om varig behandling med LVAD, må basere seg på pasientens frivillige samtykke etter at vedkommende er informert om innhold av behandlingen, den praktiske gjennomføringen, risiko og fordeler ved behandlingen med LVAD og behandlingalternativene.

Dette forutsetter god og hensynsfull kommunikasjon med pasienten og ofte også de pårørende.

Pasienter som vurderes som egnet for varig behandling med LVAD vil i prinsippet ha tre behandlingsmuligheter(26):

- 1) Velge LVAD nå og vite at palliativ (ren symptomlindrende) omsorg kan bli aktuelt på et senere tidspunkt som ved pumpesvikt, ved livstruende situasjoner som hjerneslag eller blodforgiftning, eller at pasienten selv velger å avslutte behandlingen med LVAD.
- 2) Velge å videreføre medisinsk behandling med forståelse for at palliativ omsorg kan bli aktuelt i fremtiden.

3) Velge palliativ omsorg alene og vite at målet er god symptomlindring.

I den gjennomgåtte litteraturen er spørsmålet om deaktivering av LVAD blitt problematisert i et juridisk og etisk perspektiv (52;53). Forutsatt at man vektlegger pasientens autonomi, bør alle pasienter gis mulighet til å avslutte LVAD-behandling, det vil si deaktivere pumpen, dersom de opplever at ulempene overstiger fordelene. Etske regler for leger og sykepleiere vektlegger respekt for pasientens selvbestemmelsesrett (autonomi) ved livets slutt, men tar avstand fra aktiv dødshjelp og hjelp til selvmord. I disse reglene presiseres det at ikke å sette i gang eller å avslutte hensiktsløs behandling, ikke er å regne som aktiv dødshjelp. Dette er i tråd med viktige etiske føringer i de øvrige nordiske landene, så vel som deklarasjoner vedtatt i Verdens legeforening (World Medical Association) (Ref. Nasjonal veilder HDir 2013; Beslutningsprosesser ved begrenning av livsforlengende behandling).

Den foretrukne måte å deaktivere LVAD på, er å hjelpe pasienten med å ta ut pumpekabelen fra driftsenheten. Blodflyt gjennom pumpen vil da stoppe, eller gå motsatt vei, og blodet vil etter hvert levre seg. Vanlige symptomer etter at LVAD er deaktivert, er åndenød, angst, uro, smerter og surkling. God symptomlindring og standardiserte prosedyrer og sjekklister vil være viktig (54). Kirurgisk fjerning av pumpen er mer komplisert og er mer ubehagelig og belastende for pasienten (26).

Mekanisk svikt i pumpen vil være en annen situasjon som er livstruende og skremmende. Pasient og pårørende må være informert og forberedt på tenkelige situasjoner og mulig konsekvenser.

Viktige spørsmål i forhold til bytte av pumpe og som bør være avklart på forhånd vil være (26):

- I hvilke situasjoner skal man gå inn for å skifte en pumpe som svikter?
- Skal pasienten få bytte pumpe så lenge vedkommende selv ønsker det og oppfyller de medisinske kriteriene?
- Eller skal man uansett aldri skifte pumpe hos en pasient på varig behandling med LVAD?

Planlegging av livets siste fase og forhåndsdirktiver vedrørende pasientens preferanser i forhold til eventuell livsforlengende behandling som hjerte-lunge-redning, respiratorbehandling, behandling av alvorlige infeksjoner eller bytte av pumpe ved pumpesvikt, ansees av flere som en helt nødvendig del av den preoperative diskusjonen på samme måte som informert samtykke (26;52;55). Det er vist at for pasienter med LVAD, er det å ha utarbeidet forhåndsdirktiver viktig for livskvaliteten i livets slutfase (56).

I vårt land er tiltak som forhåndsdirktiver, livstestamente eller avklarende samtaler, per i dag ikke satt i offentlig system. Helsedirektoratet er i ferd med å utarbeide

et livssynsnøytralt livstestamente som er basert på vanlig rettslig forståelse, hvilket i praksis betyr at den som har undertegnet må ha vært tilregnelig, ha forstått innholdet og testamentet må fornyes regelmessig. Det er tenkt at dette enten skal inngå i nasjonal kjernejournal eller at det skal registreres på et kort på lik linje med donorkortordningen. Et livstestamente er ikke juridisk bindende for helsepersonell etter gjeldende juridiske praksis. Spørsmålene rundt et livstestamente kan være et nyttig utgangspunkt for samtaler om pasientens situasjon og de spørsmål pasienten er opptatt av. Dagens praksis er at samtaler med pasient og pårørende rundt avsluttende behandling og overgang til palliativ behandling, blir dokumentert i pasientens journal i den institusjon samtalen foregår.

For en mer grundig gjennomgang av generelle spørsmål knyttet til begrensninger av livsforlengende behandling, vises til Nasjonal veileder «Beslutningsprosesser ved begrensning av livsforlengende behandling» 2013. Det er denne som danner grunnlaget for dagens kliniske praksis.

Andre moralske og etiske utfordringer

Når pasienten får sin LVAD opplever mange at de får «en ny sjanse». Med tiden kan følelser som bekymring og angst, sorg over tap av sosialt liv, jobb, dårligere økonomi eller følelse av å være til byrde for sine nærmeste, i større grad prege tilværelsen og påvirke livskvaliteten for både pasientene og deres pårørende (55).

Behov for god kommunikasjon om sykdommens natur er viktig for pasienter med hjertesvikt og deres pårørende (57). Sentrale tema vil være pasientens forståelse av situasjonen, behov, planlegging av fremtiden, forhåndsdirrektiver som ivaretar pasientens ønsker og preferanser samt diskusjon rundt eventuelle fremtidige behov for å avslutte eller koble fra LVAD'en og symptomlindring i en slik situasjon. Kognitive problemer og redusert allmenntilstand kan være til hinder for effektiv kommunikasjon. Det vil være individuelle og kulturelle forskjeller i hvordan pasienter og deres familier vil oppleve og gjennomføre disse samtalerne og diskusjonene, og det samme vil gjelde helsepersonell som går inn i dette. Helsepersonell kan ha behov for både opplæring og støtte når det gjelder kommunikasjon og beslutningstaking.

Utviklingen utfordrer også dagens kriterier for transplantasjon. Et ikke utenkelig scenario kan være at en eller annen form for mekanisk sirkulasjonsstøtte med hjertepumpe, blir det foretrukne førstevalg for de fleste aktuelle pasienter, og at det blir de som ikke oppnår tilfredsstillende resultat med dette, som får tilbud om hjerte-transplantasjon. Den teknologiske utviklingen går raskt og det vil være viktig med en kontinuerlig og åpen diskusjon i forhold til indikasjonsstilling basert på den til enhver tid gjeldende kunnskap og erfaring innen området i tillegg til ressursituasjonen.

Organisatoriske konsekvenser

I denne metodevurderingen har vi ikke i detalj kartlagt de organisatoriske konsekvensene av å utvide indikasjonsstillingen for LVAD.

Spørsmål knyttet til faglig utvikling og regional plassering av tilbudet har organisatoriske aspekter som bør belyses, også i et etisk perspektiv (se avsnitt om etiske utfordringer). Fagekspertene fra OUS fremhever at det ikke er kapasitet til 50-100 LVAD årlig slik organisering av tilbudet er i dag. En eventuell innføring av LVAD som varig behandling vil derfor måtte skje gradvis over tid. Fagekspertene ved OUS mener at utredning og utvelgelse må være tett relatert til hjertetransplantasjon.

I tillegg til de endringer som vil være nødvendige i den eller de institusjoner som skal gi et tilbud om LVAD, er det behov for opplæring og informasjon regionalt og lokalt i spesialist- og primærhelsetjenesten. Det må sikres at nødvendig kompetanse foreligger på alle nivåer i helsetjenesten slik at pasienter med LVAD får adekvat oppfølging og behandling, også ved andre medisinske problemer. Behandlingstilbudet og kriteriene må være kjent, slik at tilgangen til behandlingen blir lik i hele landet.

Diskusjon

Hovedformålet med denne metodevurderingen er å gi tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å vurdere en endring av anbefalingen fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten i 2008 om at «LVAD bare bør tilbys pasienter for en avgrenset periode, for eksempel i påvente av hjertetransplantasjon». I tillegg skal vurderingen belyse behovet for forskning og konsekvensanalyser før endring av anbefalingen eller som ledd i innføring av metoden. Metodevurderingen er en oppdatering av vårt metodevarsel fra 2008 som belyser både LVAD som bro til transplantasjon og LVAD som varig behandling(2). Denne oppdateringen gjelder varig behandling.

Gode kunnskapsbaserte beslutninger om medisinsk behandling er basert på best mulig forskningsbasert kunnskap om effekt, sikkerhet, kostnader og konsekvenser kombinert med klinisk erfaring, pasientens preferanser, verdier og prioriteringer i en åpen beslutningsprosess. For å besvare spørsmål om effekt, sikkerhet og kostnader har vi basert oss på et systematisk litteratursøk med på forhånd definerte inkludjonskriterier. For andre spørsmål har vi basert oss på innspill fra eksperter og informasjon fra utvalgte siterte kilder.

Sammen med fagekspertene definerte vi følgende to hovedgrupper av pasienter som potensielt vil ha nytte av planlagt varig LVAD behandling:

- pasienter som ikke er egnet for transplantasjon
- pasienter som er egnet for transplantasjon.

For den første gruppen utgjør optimal medisinsk behandling det naturlige sammenligningsgrunnlaget, for den andre gruppen vil transplantasjon være førstevalg for sammenligning.

Vi har særlig sett etter studier som rapporterte resultater fra en direkte sammenligning med optimal medisinsk behandling, transplantasjon eller en pumpe sammenlignet med en annen pumpetype. Siden vi på forhånd visste at det var få studier med en direkte sammenligning, valgte vi også å inkludere prospektive studier og større registerstudier med prospektivt innsamlede pasientdata.

Grensen for hvilke pasienter med hjertesvikt som er egnet for transplantasjon vil variere avhengig blant annet av ulike prioriteringskriterier, ulik juridisk regulering og ulik tilgang på donorhjerter. Vi har ikke ekskludert noen studier på bakgrunn av pasientkarakteristikk alene.

Hovedfunn

Vi fant at den eneste studien som direkte har sammenlignet varig LVAD behandling med optimal medisinsk behandling er utført med en eldre pumpetype (førstegenerasjons LVAD) som ikke lenger er tilgjengelig. Vi fant ingen studier som direkte sammenligner varig LVAD behandling med transplantasjon.

Likevel har vi, basert på den samlede dokumentasjonen, konkludert at LVAD kan gi bedre overlevelse, funksjon og livskvalitet sammenlignet med optimal medisinsk behandling. Hvor stor effekten vil være er usikkert. Vi fant at kostnadene ved LVAD fremdeles er svært høye og i internasjonale modeller basert på best mulig tilgjengelig kunnskap for effekt over grensen for kostnadseffektivitet.

I Europa har kravene om dokumentasjon av effekt og sikkerhet for CE merking vært avgrenset til små prospektive pasientserier (22). Det foreligger dermed ikke et insitament til å gjennomføre nye RCTer i Europa. Det kan være uetisk å gjennomføre randomiserte studier. I USA krever myndighetene effektdata fra sammenlignende studier som grunnlag for godkjenning av nytt medisinsk utstyr (www.fda.gov). Varig behandling med LVAD ble godkjent i USA i 2001. Siden publisering av REMATCH studien har det av etiske grunner i USA ikke vært krav om å gjennomføre nye studier som sammenligner LVAD med optimal medisinsk behandling. Imidlertid, må alle nye LVAD system i USA sammenlignes opp mot eksisterende system. Resultater etter bruk av LVAD som varig behandling må registreres i et landsdekkende register med prospektiv studieprotokoll og informert samtykke (INTERMACS registeret). I Europa er det ingen krav om effektdata fra sammenlignende studier før medisinsk utstyr kan markedsføres. Den relative effekten av nyere typer LVAD sammenlignet med dagens optimale medisinske behandling er derfor usikker og en vurdering må basere seg på indirekte sammenligninger eller avvente resultater av sammenlignende studier.

Fagekspertene fra OUS fremhever i sin gjennomgang av resultatene at de inkluderte studiene ikke kan sammenlignes med dagens utvelgelse av hverken bro til transplantasjon i Norge moderne varig behandling. Norske pasienter som mottar LVAD i dag er sykere enn populasjonene i utenlandske studier. I Norge brukes en strategi med ballongpumpe behandling som (kortvarig) bro til hjertetransplantasjon. I flere andre land med dårligere tilgang på donorhjerter er langvarig LVAD i større grad brukt

som bro til transplantasjon. Dette påvirker økonomiutregningene samt antallet som får LVAD.

Andre kilder til informasjon og spørsmål vi ikke har besvart

Vi har ikke forsøkt å besvare detaljerte spørsmål om hva som gir best mulig pasientutvelgelse, hva som er optimal prosedyre, hva som er optimal medikamentell behandling før, under og etter prosedyren eller hva som er best mulig oppfølging. Dette er spørsmål som kan ha stor betydning for utforming av anbefalinger for praksis. Også fagekspertene ved OUS fremhever at det er nødvendig med en nøye litteraturgjennomgang for å identifisere de beste i kriteriene for utvalg av pasienter. Særlig trekker de frem erfaringer fra INTERMACS registeret som viktige kilder til informasjon.

Det er utarbeidet en europeisk retningslinje for hjertesviktsbehandling (5) og en internasjonal retningslinje for bruk av mekanisk sirkulasjonsstøtte (8). Begge er nylig oppdaterte, og den sistnevnte gir detaljerte anbefalinger for bruk av LVAD. Av retningslinjene fremgår det at hovedvekten av anbefalinger er basert på ekspertkunnskap og erfaringer fra retrospektive analyser av pasientdata.

Vi har ekskludert en rekke retrospektive pasientserier og noen systematiske oversikter som ser på mer detaljerte spørsmål om bruk (se vedlegg 6 ekskluderte studier). Noen av disse vil kunne være kilder til systematisk bearbeidet erfaring om mer detaljerte spørsmål.

Noen spørsmål vil være veldig kontekst-avhengige. For eksempel har vi i Norge en bedre tilgang på donorhjerter enn andre land, det betyr at anbefalinger som vil kunne være riktig i ett land med lavere tilgang på donorhjerter ikke er riktige i Norge. Et annet eksempel er anbefalinger med hensyn til antall behandlingssteder og oppfølging. Anbefalinger gitt for land som for eksempel Nederland hvor over 15 millioner mennesker bor tett og i rimelighet nærhet til et behandlingssenter vil ikke nødvendigvis gjelde for Norge.

Erfaring fra OUS er ikke hentet inn systematisk, men fagekspertene trekker frem at mekanisk sammenbrudd i realiteten ikke lenger er eksisterende med unntak av pasienter som ikke klarer å følge opp behandlingen. Ved OUS er ingen pumper skiftet ut og infeksjoner oppfattes som tilnærmet ikke eksisterende etter god oppfølging. Dette gjelder vel å merke bro til transplantasjon og svært nøye utvalgte pasienter.

Behov for forskning og videre utredning

Klinisk effekt

Kunnskap om klinisk effekt er usikker. Kunnskap om optimal medisinsk behandling er usikker. Det er usikkerhet knyttet til hvilke pasienter som vil ha størst nytte av behandlingen og hvilke pasienter som sannsynligvis ikke vil ha nytte av behandlingen.

En studie som direkte sammenligner nyere typer LVAD med optimal medisinsk behandling er ikke igangsatt. En studie som direkte sammenligner LVAD med transplantasjon er ikke igangsatt.

Effekt av tredjegerasjons LVAD sammenlignet med andregenerasjons LVAD kan om kort tid besvares basert på pågående forskning. Studiene vil kunne bidra til et noe sikrere indirekte effektestimat for denne pumpetypen.

Pasienter aktuelle for LVAD som varig behandling har svært dårlige leveutsikter med dagens tilbud om medisinsk behandling. Mange, men ikke alle pasienter egnet for transplantasjon har i dag et behandlingstilbud med resultater som er antatt å være bedre enn varig behandling med dagens LVAD. Det kan derfor være etisk vanskelig å gjennomføre randomiserte studier. Det kan være aktuelt å vurdere om andre typer studier enn RCTer, for eksempel registerstudier, kan gjennomføres på en slik måte at de innsamlede data kan brukes til å vurdere klinisk effekt. Både for å sikre tilstrekkelig deltagere, og for unngå innsamling av data som ikke kan sammenlignes på tvers av studier, er det en fordel og om dette kan gjøres som ledd i et multisenter samarbeidsprosjekt.

Videre utredning

Kostnader forbundet med LVAD er usikre og det kan være behov for en norsk kostnadseffektivitetsanalyse. Basert på dagens kunnskap om effekt, pågående studier og indirekte sammenligninger vil også en norsk kostnadseffektivitetsanalyse gi usikre resultater. Det er derfor behov for å avklare om sikrere kunnskap om kostnader i en norsk kontekst er avgjørende for en beslutning om å etablere et tilbud, og/eller om dette er viktig for organisering av et utvidet tilbud.

En eventuell utvidelse av tilbudet om LVAD vil medføre organisatoriske endringer som må utredes nærmere og være en del av grunnlaget for mer detaljerte anbefalinger og retningslinjer.

Teknologisk utvikling og nye indikasjoner

Utviklingen i feltet skjer raskt og nye pumper beregnet for pasienter med mindre alvorlige kategorier av hjertesvikt er under utvikling og markedstilgjengelige i Europa. Disse pumpene kan representere innovative behandlingstilbud. Dokumentasjonen for effekt av pumpene er foreløpig svært lav, vi fant ingen sammenlignende studier og vi fant ingen studier som rapporterte langtidsutfall. Pasienter med mindre alvorlige kategorier av hjertesvikt har i dag et tilbud om medisinsk behandling som har en positiv effekt. Forutsatt at prospektive pasientserier (tilsvarende fase I studier for legemidler) viser positive resultater vil det for denne typen pumper og pasienter med mindre alvorlige kategorier av hjertesvikt være et behov for dokumentasjon av effekt i form av RCTer.

Konklusjon

- For nøye utvalgte pasienter med alvorlig hjertesvikt i endestadiet kan LVAD, sammenlignet med optimal medisinsk behandling gi forlenget levetid og økt livskvalitet. Hvor stor effekt LVAD kan gi, er forbundet med usikkerhet.
- Det foreligger ikke sammenlignende studier av LVAD og transplantasjon.
- De vanligste komplikasjonene ved LVAD er blødning, infeksjon, behov for pumpeskifte, hjerneslag og høyresidig hjertesvikt. Komplikasjonene er hovedårsak til død de to første årene etter innsetting av pumpe.
- Kostnadene ved LVAD er lavere enn i 2008, men fremdeles høye. Det er usikkerhet knyttet til internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. Det foreligger ikke en norsk kostnadseffektivitetsanalyse.
- Et tilbud om LVAD som varig behandling, men også ikke å tilby LVAD som varig behandling, gir etiske utfordringer.

Referanser

Reference List

1. Nasjonalt råd www.kvalitetogprioritering.no/saker/implanterbar-hjertepumpe-lvad-som-bro-til-hjertetransplantasjon-og-for-varig-behandling-ved-hjertesvikt (url sjekket nov 2013)
2. Arentz-Hansen H, Graff BA, Jeppesen E, Hamidi V Implanterbar hjertepumpe (LVAD) ved avansert hjertesvikt Metodevarsel nr 4. Oktober 2008 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. www.mednytt.no/Utstyr/Hjerte+og+kar/725.cms. (url sjekket nov 2013).
3. Aarønæs M, Atar D, Bonarjee V, Gundersen , Løchen M-L, Mo R, Myhre E S, Omland T, Rønnevik P K, Vegsundvåg J, Westheim A Kronisk hjertesvikt - etiologi og diagnostikk Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127:171.
4. Tale N. Wien. Omtale av HTA (metodevurdering) 2010. Nyttig verktøy for utredning av hjertesvikt i primærhelsetjenesten <http://www.kunnskapssenteret.no>. (url sjekket nov 2013).
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14(8):803-69.
6. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant 2009;28(6):535-41.
7. Stewart GC, Stevenson LW. Keeping left ventricular assist device acceleration on track. Circulation 2011;123(14):1559-68.
8. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. J Heart Lung Transplant 2013;32(2):157-87.
9. Hermansen SE, Hansen M, Roaldsen M, Muller S, How OJ, Myrmel T. How many acute heart failure patients need a ventricular assist device? Scand Cardiovasc J 2008;42(2):118-24.

10. Neyt M, Smit Y, Van den Bruel A, Vlayen J. Left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy for patients with end-stage heart failure: [Left ventricular assist device (LVAD) toegepast als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen: ME-TA, medical evaluation and technology assessment; 2011. (available at <http://www.me-ta.eu/>)
11. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2005;9(45):1-132.
12. Dellgren G, Geiran O, Lemstrom K, Gustafsson F, Eiskjaer H, Koul B, et al. Three decades of heart transplantation in Scandinavia: long-term follow-up. *European Journal of Heart Failure* 2013;15(3):308-15.
13. Spiliopoulos K, Giamouzis G, Karayannis G, Karangelis D, Koutsias S, Kalogeropoulos A, et al. Current status of mechanical circulatory support: a systematic review. *Cardiology Research and Practice* 2012;2012:574198.
14. Rigatelli G, Santini F, Faggian G. Past and present of cardiocirculatory assist devices: a comprehensive critical review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2012;9(4):389-400.
15. Wilhelm MJ, Ruschitzka F, Falk V. Destination therapy-time for a paradigm change in heart failure therapy. *Swiss Medical Weekly* 2013;143, 2013. Article Number: w13729. Date of Publication: 25 Mar 2013.
16. Wilhelm MJ, Jacobs S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F, Falk V. Heart transplantation and mechanical circulatory support. *Kardiovaskulare Medizin* 2013;16(3):87-94.
17. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126(22):2648-67.
18. Backes D, Van den Bergh WM, Van Duijn AL, Lahpor JR, van DD, Slooter AJC. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(4):612-20.
19. Van den Bergh WM, Backes D, Van Duijn AL, van DD, Lahpor JR, Slooter AJ. Cerebrovascular complications of ventricular assist devices: A systematic review. *Intensive Care Med* 2010; Conference: 23rd Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM Barcelona Spain. Conference Start: 20101009 Conference End: 20101013. Conference Publication:(var.pagings):S181.
20. Rossi M, Serraino GF, Jiritano F, Renzulli A. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2012;15(4):733-40.
21. Ensor CR, Paciullo CA, Cahoon WD, Jr., Nolan PE, Jr. Pharmacotherapy for mechanical circulatory support: a comprehensive review. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):60-77.

22. Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, et al. Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in europe. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28(3):278-84.
23. Birks EJ. The comparative use of ventricular assist devices: differences between Europe and the United States. *Tex Heart Inst J* 2010;37(5):565-7.
24. Werner C. Hamburger aabendblatt Kons Herz statt Organ spende <http://www.abendblatt.de/ratgeber/wissen/article116398549/Organspende-Kunstherz-statt-Transplantation.html#>. 2013.
25. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(2):141-56.
26. Dudzienski D. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1185-8 Ethics Guidelines for destination therapy. 2006.
27. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskassenter for helsetjenesten. 3.utg. Oslo: Nasjo nalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. (<http://www.kunnskapssenteret.no>) (url sjekket nov 2013).
28. Park, SJ, Tector, A Piccioni,W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, Rose E, Holman W, Furukawa S, Frazier OH, Dembitsky W Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005;129(1):9-17. 2005.
29. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241-51.
30. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left Ventricular Assist Device Destination Therapy Versus Extended Criteria Cardiac Transplant. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1205-10.
31. Drews T, Dandel M, Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Hennig E, et al. Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: largest single-center experience worldwide. *ASAIO J* 2011;57(1):9-16.
32. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12):1375-82.
33. Strueber M, Larbalestier R, Jansz P, Zimpfer D, Fiane AE, Tsui S, Simon A, Najarian KS. Results of the Registry To EValuate the HeartWare Left Ventricular Assist System (The REVOLVE Registry)
The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 32, Issue 4, Supplement, April 2013 , Pages S11 (only abstract? - assessment based on manuscript march 2013 provide by Fiane AE)

34. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy analysis of the thoratec heartmate registry, 1998 to 2005. *Circulation: Heart Failure* 2009;2(1):3-10.
35. Moazami N, Milano CA, John R, Sun B, Adamson RM, Pagani FD, et al. Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low mortality. *Ann Thorac Surg* 2013;95(2):500-5.
36. Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, et al. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. *Circulation* 2013;127(6):691-702.
37. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1205-9.
38. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, et al. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circulation: Heart Failure* 2012;5(2):241-8.
39. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):584-603.
40. Hsich EM, Naftel DC, Myers SL, Gorodeski EZ, Grady KL, Schmuhl D, et al. Should women receive left ventricular assist device support?: findings from INTERMACS. *Circulation: Heart Failure* 2012;Heart(2):234-40.
41. John R, Naka Y, Smedira NG, Starling R, Jorde U, Eckman P, et al. Continuous flow left ventricular assist device outcomes in commercial use compared with the prior clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92(4):1406-13.
42. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):312-21.
43. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation* 2012;125(25):3191-200.
44. Neyt M, Van den Bruel A, Smit Y, de JN, Erasmus M, van DD, et al. COST-EFFECTIVENESS OF CONTINUOUS-FLOW LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;1-7.
45. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circulation: Heart Failure* 2012;5(1):10-6.
46. Moskowitz AJ WAOMWDI. Quality of life with an implanted left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:1764-1769. 1997.
47. Slaughter MS, Bostic R, Tong K, Russo M, Rogers JG. Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. *J Card Surg* 2011;26(5):535-41.

48. Mishra Vinod FAGOSGKIHTP. Hospital costs fell as numbers of LVADs were increasing: experiences from Oslo University Hospital. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012;7:76. 2012.
49. Oslo universitetssykehus. Klinikkenes detaljerte planer for budsjett 2012. 2012 http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/styret/Documents/2012/9.%20februar%202012/Styresak%20005-2012%20Vedlegg%20nr%202%20Budsjettnotat%20fra%20klinikkene_2012_0209.pdf. 2012.
50. Ben GT, Jaarsma T. Self-care and communication issues at the end of life of recipients of a left-ventricular assist device as destination therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2013;opin.(1):29-35.
51. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. <http://www.lovdatab.no/all/nl-19990702-063.html>. 2013.
52. Brush S, Budge D, Alharethi R, McCormick AJ, MacPherson JE, Reid BB, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1337-41.
53. Rady MY, Verheijde JL. Ethical Challenges With Deactivation of Durable Mechanical Circulatory Support at the End of Life: Left Ventricular Assist Devices and Total Artificial Hearts. *J Intensive Care Med* 2012;
54. Swetz KM, Ottenberg AL, Freeman MR, Mueller PS. Palliative care and end-of-life issues in patients treated with left ventricular assist devices as destination therapy. *Current Heart Failure Reports* 2011;8(3):212-8.
55. Brouwers C, Denollet J, de JN, Caliskan K, Kealy J, Pedersen SS. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: A systematic review and recommendations for clinical research and practice. *Circulation: Heart Failure* 2011;4(6):714-23.
56. MacIver J, Ross HJ. Withdrawal of ventricular assist device support. *J Palliat Care*. 2005 Autumn;21(3):151-6. 2005.
57. Overgaard D, Grufstedt KH, Egerod I. Life in transition: a qualitative study of the illness experience and vocational adjustment of patients with left ventricular assist device. *J Cardiovasc Nurs* 2012;27(5):394-402.

Vedlegg

Vedlegg 1 Tabellbaserte sammendrag

1.1 Sykdom og teknologi:

Venstresidig hjertepumpe for varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt og nedsatt funksjonsnivå Emneord (MeSH): Heart Failure, Heart-Assist Devices, Engelske termer og forkortelser: Left Ventricular Assist Device (LVAD), Left Ventricular Assist System (LVAS), Mechanical circulatory support (MCS)	
Kategori*	Medisinsk utstyr; Implanterbart medisinsk utstyr; Prosedyre
Bruksområde*	Behandling, livsforlengende og symptomlindrende
Fagområde*	Hjerte og kar
Prinsipp, virkemåte	Implanterbare pumper som helt eller delvis overtar venstre hjertekammers funksjon
Utviklingsnivå	Nytt bruksområde og forbedring av eksisterende teknologi
Sykdomsbeskrivelse	<p><u>Populasjon:</u> Pasienter med alvorlig behandlingsresistent hjertesvikt (NYHA klasse VI og III), pasienter som ikke er egnet for transplantasjon eller som alternativ til transplantasjon;</p> <p><u>Alvorlighetsgrad:</u> Ett års dødelighet etter sykehusinnleggelse med hoveddiagnose hjertesvikt ca 30 %. Ett års dødelighet for pasienter under 75 år i NYHA klasse IV 30 til 40 %. Dødelighet er sannsynligvis betydelig høyere for pasienter som ikke responderer på optimal medisinsk behandling</p> <p><u>Utbredelse:</u> Prevalens hjertesvikt ca 1-2 % av befolkningen, Insidens ca 5 per 1000, alvorlig hjertesvikt NYHA klasse IV ca 500- 1000. Antall sykehusinnleggelser grunnet hjertesvikt 2008-2012: snitt 9193 (6964 pasienter) per år.</p> <p><u>Antall pasienter metoden er aktuell for:</u> Usikkert. Fagekspert fra OUS anslår at antallet i første omgang omfatter 40 pasienter per år under 70 år som utredes for transplantasjon, men som på grunn av tilleggssykdom ikke er egnet. I tillegg vil sannsynligvis noen utvalgte eldre kunne være aktuelle. Antall transplantasjoner per år i Norge er ca 35, behov med dagens kriterier ca 50. Best mulig anslag: Mellom 50 og 100 LVAD for langvarig eller varig bruk per år. (Anslaget er inkludert ca 10 stk som bro til transplantasjon) (BTT). Antallet vil kunne øke grunnet teknologisk utvikling og indikasjonsglidning.</p>
Dagens tilbud	Optimal medisinsk behandling (OMB) inkludert legemidler, pacemaker og hjertestarter, synkroniseringsbehandling (CRT), kortvarig sirkulasjonsstøtte (ECMO, IABP mm) for stabilisering av akutt tilstand. Hjertetransplantasjon (HTx) for utvalgte egnede pasienter
Andre indikasjoner	LVAD som Bro til transplantasjon (BTT), LVAD for barn og hjertepumper beregnet for kortvarig sirkulasjonsstøtte i sykehus –er ikke vurdert i denne rapporten
Markedsføringstillatelse Europa (CE –merke)	CE-merke for langvarig bruk voksne pasienter: HeartMate II Thoratec ; HVAD HeartWare; (DuraHeart Tidligere japanske Terumo nå Thoratec); Jarvik 2000; Jarvik Heart; Incor Berlin Heart; Synergy Circulite
Godkjenning USA	HeartMate II Thoratec (BTT og varig bruk), HVAD HeartWare (bare BTT)
Status for bruk	Norge: LVAD som varig behandling tilbys ikke i Norge. LVAD som BTT 2013 antageligvis 8-10, antall HTx ca 35. Europa: Svært variabelt. LVAD som varig bruk gis (per 2013) ikke i Storbritannia.

	<p>Antall LVAD Storbritannia 2012 ca 85 LVAD som BTT, antall HTx 135. LVAD gis hyppig i Tyskland ca 1000 LVAD i 2012, antall HTx 350, i Tyskland gis LVAD ofte som langvarig bruk med avgjørelse om transplantasjon senere.</p> <p>USA: LVAD Økende både som BTT og varig bruk mer enn 10 000 prosedyrer registrert i Nasjonalt register (INTERMACS). I 2011 var 724 LVAD varig behandling og 1724 BTT, antall transplantasjoner ca 2000.</p>
Status for forskning**	<p>Pågående registrerte studier med planlagt rapportering av overlevelse med pumpe ett år eller lengre</p> <p>2 RCTer for sammenligning av tredjegerasjons LVAD med andre generasjons LVAD: (NCT01166347) HeartWare HVAD versus HeartMatell som varig behandling, 450 deltagere, registrert i 2010, forventet ferdigstillelse 2014. (NCT01627821) Jarvik 2000 versus HeartMatell som varig behandling, 350 deltagere, registrert i 2012, forventet ferdigstillelse 2016.</p> <p>Øvrige studier uten kontrollgrupper: (NCT00751972) HeartWare HVAD som BTT (Aaronsen 2012); (NCT01879670) ny type liten pumpe (Circulite Synergy) som delvis avhjelper hjertet beregnet for mindre alvorlig hjertesvikt, 65 deltagere, registrert i 2013. Resultater studien er forventet å foreligge i 2015.</p>

1.2 Hovedfunn metodevurdering:

Klinisk effekt: Kontrollerte studier						
Utfall	LVAD (hendelse/totalt eller tilgjengelig for måling)	Kontroll (hendelse/totalt)	Relativ effekt (95 %KCI)	Absolutt effekt sammenlignet med kontroll (95% KI) eller kommentar	Antall pasienter (studier)	Kvalitet (GRADE)
LVAD sammenlignet med OMB						
Ett års overlevelse første generasjons LVAD "Kaplan-Meier as treated"	52 %	28 %	HR 0,52 (0,34 til 0,78)	Absolutt effekt kan ikke beskrives uten modell: 48 % reduksjon i risiko før død	129 (1 RCT)	Middels ¹ ⊕⊕⊕⊖
To års overlevelse, første generasjons LVAD "Kaplan-Meier, as treated"	29 %	13 %				
Overlevelse LVAD sammenlignet med transplantasjon					Ingen relevante studier identifisert	
Andregenerasjons LVAD sammenlignet med første generasjons LVAD						
To års overlevelse andregenerasjons LVAD sammenlignet med første generasjons LVAD "As treated"	39 % (52/133)	49 % (29/59)	RR 0,80 (0,57 til 1,11)	For 1000 behandlet 106 færre tilfeller av død etter to år (fra 207 færre til 45 fler).	200 (192) (1 RCT)	Middels ² ⊕⊕⊕⊖
To års overlevelse andregenerasjons LVAD sammenlignet med første generasjons LVAD "Kaplan-Meier as treated"	58 % (49 to 67) 52 dødsfall, 19 sensurert	24 % (1 til 46) 29 dødsfall, 28 sensurert	HR 0,54 (0,34 til 0,86)	Absolutt effekt kan ikke beskrives uten modell: 46 % reduksjon i risiko før død	200 (192) (1 RCT)	Middels ² ⊕⊕⊕⊖
To års overlevelse uten invalidiserende hjerne slag eller reoperasjon "intention to treat"	46 % (62/134)	11 % (7/66)	RR 4,36 (2,12 til 9,00)	For 1000 behandlet 356 fler som når det kombinerte utfallet (fra 119 flere til 848 flere)	200 (1 RCT)	Middels ² ⊕⊕⊕⊖
Funksjon: NYHA klasse I eller II ved ett år	76 % (55/72)	61 % (11/18)	Ikke beregnet	Alle var i NYHA klasse IV ved studiestart. Pasienter med LVAD tilgjengelig for måling	200 (1 RCT)	
Funksjon: NYHA klasse I eller II ved to år	80 % (40/50)	100 % (1/1)				

				viser vedvarende bedret funksjon		
Livskvalitet: KCCQ overall skåre ett år (0-100, 100 er høy kvalitet)	65,9 ±20,00 (76)	59,1 ±20,3 (18)	Ikke beregnet	Alle skåret lavt ved studiestart. Pasienter med andregenerasjons LVAD tilgjengelig for måling skårer vedvarende bedre mht livskvalitet. Tilsvarende resultater for MLWHFQ	200 (1 RCT))	-
KCCQ overall skåre to år (0-100, 100 er høy kvalitet)	69,9 ± 18,7 (47)	33,3 (1)				
Tredjegerasjons LVAD sammenlignet med andregenerasjons LVAD					Ingen relevante studier identifisert	
HR= Hazard ratio, RR = Risk ratio, KI = Konfidens intervall, Absolutt effekt per 1000 pasienter er basert på risk ratio og hendelses rate i kontrollgruppe. KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. MLWHFQ = Minesota living with Hearth failure Questionnaire						
Grunner til nedgradering fra Høy kvalitet: ¹ Direkthet (overførbarhet), ² En liten studie med usikkerhet knyttet til statistiske metoder.						
Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.						
Hovedfunn for overlevelse studier uten kontrollgruppe: Tilliten til at andregenerasjons LVAD gir bedre overlevelse enn førstegerasjons LVAD styrkes av prospektive studier og registerdata uten kontrollgrupper (se nedenfor).						
Type pumpe / indikasjon og studie design (antall studier/antall pasienter), Studie ID	Ett år	To år	Tre år	Fire år		
Andregenerasjons LVAD/ varig behandling prospektiv studie med samme protokoll som RCT (1/281), HeartMatell DT	73 %	63 %				
Andregenerasjons LVAD/ varig behandling- register (1/1694), INTERMACS	78 %	64 %	-			
Andregenerasjons LVAD/ BTT og varig behandling- register (1/5436), INTERMACS	80 %	70 %	59 %	47 %		
Tredjegerasjons LVAD/ BTT prospektiv studie (1/50)*, HeartWare HVAD, CE	84 %	79 %				
*Tallene representerer overlevelse eller suksess (overlevelse, transplantasjon eller bedring med avvenning fra pumpe) som resultat av Kaplan-Meier analyser. Tallene er ikke direkte sammenlignbare på tvers av studier						
Sikkerhet:						
Gjennomgående høy risiko for komplikasjoner hos pasienter, særlig blødning, infeksjoner, hjerneslag (se tabeller vedlegg 1.3), Antall komplikasjoner er høyest i begynnelsen, lavere for andregenerasjons LVAD og lavere i nyere studier. Over 90 % av pasienter i HeartMatell DT studien opplevde en eller flere sykehusinnleggelses første to år grunnet komplikasjoner, komplikasjoner er hovedårsak til død i LVAD gruppen (alle studier), komplikasjonene vedvarer utover to år (INTERMACS) noe som bidrar til at LVAD sannsynligvis ikke gir like bra overlevelse som transplantasjon.						
Kostnader:						
Kostnadene ved LVAD er lavere enn i 2008, men fremdeles høye og usikre. Usikkerheten er knyttet til klinisk effekt og at det ikke foreligger en norsk kostnadseffektivitetsanalyse. En nederlandsk kostnadseffektivitetsanalyse publisert i 2013 ga 3,23 vunne leveår og 2,83 kvalitetsjusterte leveår (QUALY) av varig behandling med LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling. En norsk analyse av sykehuskostnader knyttet til implantasjon av LVAD som bro til transplantasjon, viste en gjennomsnitts kostnad per pasient på rundt 2 millioner kroner. Analysen omfatter utgifter forbundet med fasene før, under og inntil ett år etter implantasjon samt for selve pumpen. Resultatene kan ikke direkte overføres til LVAD som varig bruk.						
Etikk:						

Det er etiske utfordringer knyttet til både å utvide og ikke å utvide et tilbud om LVAD. Berørte parter omfatter pasienten, pårørende, helsepersonell, politikere og industri. Målet med behandlingen er livsforlengelse og bedret livskvalitet. Pasientgruppen har dårlig prognose. Behandlingen er krevende, kostbar, medfører betydelig risiko for komplikasjoner og forutsetter at pasienten kan forstå og ivareta nødvendig egenomsorg. Etiske spørsmål er knyttet til overordnede prioriteringer, bidrag til den medisinske utvikling, kriterier for pasientutvalgelse, informasjon til pårørende og pasienter og utfordringer rundt avslutning av behandlingen. Det er viktig ikke å utsette alvorlig syke pasienter for unødig risiko eller lidelse. Grensen mot eksperimentell behandling kan være vanskelig å trekke.

Organisatoriske konsekvenser:

En eventuell innføring av LVAD som varig behandling vil måtte skje gradvis over tid. I tillegg til de endringer som vil være nødvendige i den eller de institusjoner som skal gi et tilbud om LVAD, er det behov for opplæring og informasjon regionalt og lokalt i spesialist- og primærhelsetjenesten. Utvidet bruk av LVAD medfører etablering av nye behandlingsforløp som berører spesialist- og primærhelsetjenesten.

Behov for forskning og videre utredning:

Det kan være behov for en norsk kostnadseffektivitetsanalyse. Det bør avklares om sikrere kunnskap om kostnader er avgjørende for en beslutning, og om sikrere kunnskap om effekt på sikt kan og bør fremskaffes på andre måter enn ved bruk av RCTer.

Ved en utvidelse av et tilbud om LVAD bør organisatoriske konsekvenser utredes nærmere med sikte på å besvare spørsmål av relevans for mer detaljerte anbefalinger.

Nye pumper beregnet for pasienter med mindre alvorlig hjertesvikt er under utvikling og markedstilgjengelige i Europa. Forutsatt at pågående prospektive pasientserier (tilsvarende fase I studier for legemidler) viser positive resultater, vil det være behov for dokumentasjon av effekt i form av RCTer.

1.3 Forekomst av komplikasjoner i inkluderte studier

REMATCH studien

Tabell 1.3.1 *Komplikasjoner i REMATCH studien*

	Pulsatil LVAD	OMB	Risk ratio
Totalt antall alvorlige komplikasjoner	6,45	2,75	2,35 (95 % KI 1,86–2,95)
Blødning			
Utenfor sentralnervesystemet	0,56	0,06	9,47 (2,30–38,90)
Under operasjon	0,46	-	-
Tromboemboliske hendelser (blodpropp)			
Perifere emboliske hendelser	0,14	0,06	2,29 (0,48–10,80)
Nevrologiske hendelser*	0,39	0,09	4,35 (1,31–14,50)
Infeksjoner			
Lokale	0,39	0,24	1,63 (0,72–3,70)
Pumpe relatert	0,23	-	-
Strømledning relatert	0,41	-	-
Sepsis	0,60	0,30	2,03 (0,99–4,13)
Mekanisk sammenbrudd			
Mistanke om feil ved LVAD	0,75**		
Annett			
Høyresidig hjertesvikt totalt	0,17	-	-
Hjertearytmier:			
Respirasjonssvikt			
Nyresvikt:	0,25	0,18	1,42 (0,54–3,71)
Leverdysfunksjon:			
Rehospitalisering:			

OMB = Optimal medisinsk behandling, LVAD (Left Ventricular assist device) *Omfatter bl.a hjerne- slag, forbigående iskemiske hendelser og encefalopati **10 pasienter fikk skiftet ut pumpen i løpet av studien. Tallene er basert på informasjon i studiens første publikasjon (Rose 2001)

HeartMateII DT studien

Tabell 1.3.2 Komplikasjoner per pasientår (med pumpe) HeartMate II DT primærstudien (Slaughter 2009) og kontinuerliggruppe av videreføring (Parker 2012).

	Førstegenerasjons LVAD RCT (n = 59) nK (%): nH(insidens) ¹ 41 pasientår	Andregenerasjons LVAD RCT (n = 133) nK (%): nH(insidens) ¹ 211 pasientår	Andregenerasjons LVAD videreføring (n = 281) nK (%): nH(insidens) ¹ 498 pasientår	Risk ratio andre generasjon RCT versus andre generasjon videreføring
Pasientår/pasient	0,7	1,6	1,8	
Blødning				
Med behov for blod-overføring	45 (76): ND (2,45)	108 (81): 349 (1,66)	207 (74): 565 (1,13)	0,69 (0,56 til 0,84) S
Med behov for operasjon	9 (15): ND (0,29)	40 (30): 49 (0,23)	55 (20): 68 (0,14)	0,72 (0,47 til 1,10) S
Tromboemboliske hendelser (blodpropp)				
LVAD trombose:	0 (0): ND(0)	5 (4): 5 (0,02):	16 (6): 19 (0,038)	1,61 (0,59 til 4,36)
Nevrologiskehendelser*				
Slag (totalt)	8 (14): ND(0,22)	24 (18): ND (0,13)	ND	
Slag iskemisk	ND	11 (8): 12 (0,06)	22 (8): 23 (0,05)	0,81 (0,40 til 1,66)
Slag hemoragisk	ND	15 (11): 15 (0,07)	13 (5): 14 (0,03)	0,40 (0,19 til 0,83)
Andre nevrologiske hendelser	10 (17): ND(0,29)	29 (22): 35 (0,17)	49 (17): 58 (0,12)	0,70 (0,45 til 1,10)
Infeksjoner				
Sepsis	26 (44): ND(1,11)	48 (41): 81 (0,38)	78 (28): 133 (0,27)	0,70 (0,50 til 0,96)
Lokale –ikke pumpe relatert	27 (46): ND (1,33)	65 (49): 160 (0,76)	126 (45): 244 (0,49)	0,65 (0,50 til 0,083) S
Pumpe relatert	21 (36): ND(0,90)	47 (35): 100 (0,48)	84 (30): 133 (0,27)	0,56 (0,41 til 0,76)
Strømledning relatert	ND	42 (32): 80 (0,38)	75 (27): 110 (0,22)	0,58 (0,42 til 0,81)
Infeksjon i «implantat lomme »	ND	12 (9): 19 (0,09)	20 (7): 23 (0,05)	0,51 (0,27 til 0,96)
Mekanisk sammenbrudd				
Pumpeskifte	20 (34): ND(0,51)	12 (9): 13 (0,06)	22 (8): 22 (0,04)	0,72 (0,35 til 1,45)
Pumpeskifte grunnet trombose	ND	2 (2): 2 (0,01)	8 (3): 8 (0,02)	1,69 (0,36 til 8,04)
Annett				
Høyresidig hjertesvikt totalt	ND	31 (23): 34 (0,16)	58 (21): 66 (0,13)	0,82(0,53 til 1,28)
Høyresidig hjertesvikt behandlet medikamentelt (inotroper)	16 (27): ND(0,46)	27 (20): ND(0,14)	ND	
Høyresidig hjertesvikt behandlet med høyresidig hjertepumpe	3 (5): ND(0,07)	5 (4): 5 (0,02)	17 (6): 17 (0,03)	1,44 (0,52 til 3,95)
Hemolyse	ND	5 (4): 5 (0,02)	13 (5): 14 (0,03)	1,19 (0,42 til 3,33)
Hjertearytmier:	35 (59): ND(1,31)	75 (56):145 (0,69)	141 (50): 229 (0,46)	0,67 (0,51 til 0,87)
Respirasjonssvikt	24 (41): ND(0,80)	50 (38): ND (0,31)	ND	
Nyresvikt:	14 (24): ND(0,34)	21 (16): 21 (0,10)	30 (11): 31 (0,06)	0,62 (0,35 til 1,11)
Leverdysfunksjon:	0 (0): ND(0)	3 (2): (0,01)	ND	
Rehospitalisering:	42 (96): ND(4,25)	107 (94): ND (2,64)	ND	

¹Insidens per pasientår er basert på antall hendelser i løpet av 2 års oppfølging delt på antall pasientår med oppfølging. Insidens tallene for pulsatil gruppe er hentet fra både primærstudien første publikasjon (Slaughter 2009), insidens tallene for kontinuerlig gruppe er også hentet fra denne, men supplert med data fra videreføringen (Parker 2012). Realtiv risiko er hentet fra videreføringen. ND = No Data

HeartWare CE studien

Tabell 1.3.4 Utvalgte vanlig forekommende komplikasjoner tredjegerasjons HeartWare HVAD

	HeartWare CE n (%) hendelser (insidens per pasientår i løpet av de første to årene)
Totalt antall	39/50 (78 %) 92 (1,92)
Blødning med behov for blodoverføring	2/50 (4 %) 2 (0,04)
Blødning med behov for operasjon	10/50 (20 %) 11 (0,23)
Hjerneslag hemoragisk	4/50 (8 %) 4 (0,08)
Sepsis	5/5 (10 %)
Strømledning relatert infeksjon	9/50 (18 %) 10 (0,20)
Pumpeskifte	7/50 (14 %) 7 (0,15)
Høyresidig hjertesvikt behandlet med RVAD	3/50 (6 %) 3 (0,06)
Totalt antall	39/50 (78 %) 92 (1,92)
Blødning med behov for blodoverføring	2/50 (4 %) 2 (0,04)
Blødning med behov for operasjon	10/50 (20 %) 11 (0,23)
Hjerneslag hemoragisk	4/50 (8 %) 4 (0,08)
Sepsis	5/5 (10 %)
Strømledning relatert infeksjon	9/50 (18 %) 10 (0,20)
Pumpeskifte	7/50 (14 %) 7 (0,15)
Høyresidig hjertesvikt behandlet med RVAD	3/50 (6 %) 3 (0,06)

INTERMACS registeret

Tabell 1.3.5 Antall hendelser per 100 pasientmåned -basert på inntil 12 måneder med LVAD (Kirklin 2012 og Kirklin 2013) (utvalgte vanlige hendelser, flere er rapportert)

	Kontinuerlig varig behandling t.o.m 2011 n=1160	Kontinuerlig BTT + varig behandling t.o.m juni 2012 n = 5358
Totalt	37,56	36,22
Blødning	11,94	9,45
Arteriell ikke CNS trombose	0,20	0,18
Venøs trombose	0,64	0,70
Nevrologisk hendelse	1,86	1,83
Infeksjoner	8,09	8,01
Mekanisk sammenbrudd	1,15	1,6
Annet		
Høyresidig hjertesvikt totalt	1,73	1,79
Respirasjonssvikt	2,64	2,52
Nyresvikt:	1,62	1,41
Psykiatrisk hendelse	0,9	1,03

Vedlegg 2 - Vedlegg til sykdoms- og teknologibeskrivelse

Vedlegg 2.1 Data fra Norsk hjertesviktregister



NORSK HJERTESVIKTREGISTER

Pasientene er registrert på hjertesviktpoliklinikkene på 26 sykehus. De første pasientene ble innrullert i år 2000. Nedslagsfeltet for disse dekker ca. 50 % av befolkningen. Pasientene som blir innrullert blir selektert på bakgrunn av kardiologens ønske om at pasienten skal få opplæring i å håndtere sin egen hjertesvikt og for justering av medikasjonen. En del av de dårligste pasientene egner seg ikke for poliklinisk behandling. Per 1. januar 2013 inneholdt registeret nesten 7000 pasienter.

Analyser av data og vurdering fra Norsk hjertesviktregister per 1. januar 2013

De etterfølgende analysene baserer seg på et utdrag av Norsk hjertesviktregister med slutført dato 1. januar 2013. Vi har ikke gode data på antallet norske pasienter med hjertesvikt NYHA klasse IV. Data fra NPR kan gi en pekepinn om antallet ved å søke på I500-I509 som hoveddiagnose ved innleggelse. Vi anser det som sannsynlig at de aller fleste pasientene som vil egne seg for hjertepumpe, har vært innlagt ved en indremedisinsk avdeling. De etterfølgende analysene kan derfor kun brukes til å vurdere overlevelse for godt behandlede norske pasienter med hjertesvikt, hvor bruk av ACE-hemmer/ARB og betablokker er blant de høyeste i verden.

BESØK 1

NYHA klasse IV totalt 117 pasienter (1,7 %) i registeret
Gjennomsnittsverdier eller %

For hele gruppen (117 pasienter):

30 % kvinner, 70 % menn, Alder 71 år Serum kreatinin 128, Hb 12,9,
Diabetes Mellitus 23 %, Hjerneslag 12 %, EF 28%,
12 måneders overlevelse 76 %
24 måneders overlevelse 61 %

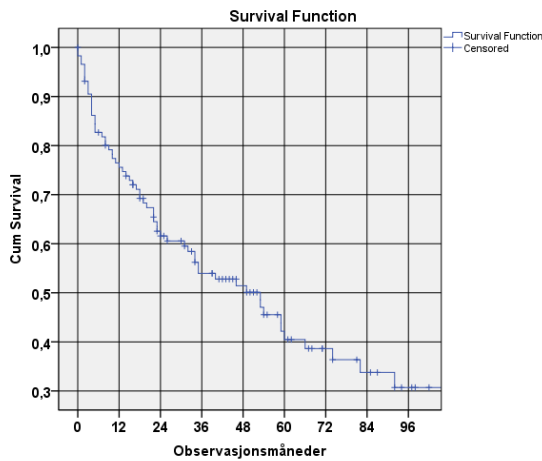


Fig.1 Overlevelses Kaplan-Meierkurve for alle pasienter i NYHA klasse IV registrert ved første besøk

Pasienter under 75 år (62 pasienter):

- 65 - 75 år: 22 pasienter
- 55 - 65 år: 29 pasienter
- Under 55 år: 9 pasienter

Gjennomsnittsverdier eller % for hele gruppen:

- 26 % kvinner, 74 % menn, Serum kreatinin 110 (57-235), Hb 13,3, Diabetes Mellitus 28 %, Hjerneslag 10 %, EF 25 %, færre enn 10 % (6/62) hadde EF over 40 %
- 12 måneders overlevelse 85 %
- 24 måneders overlevelse 80 %

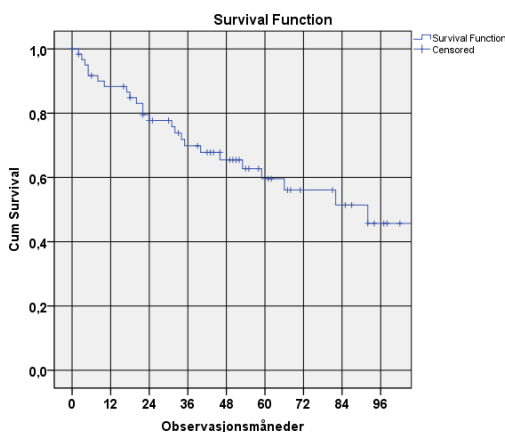


Fig.2 Overlevelses Kaplan-Meierkurve for pasienter i NYHA klasse IV under 75 år registrert ved første besøk

SISTE JUSTERINGSBESØK (etter opplæring og justering av medisiner)

Antall:

NYHA III: 1485 pasienter

NYHA IV: 38 pasienter

Case Processing Summary

NYHAKlasse	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
III	1485	859	626	42,2%
IV	38	26	12	31,6%
Overall	1523	885	638	41,9%

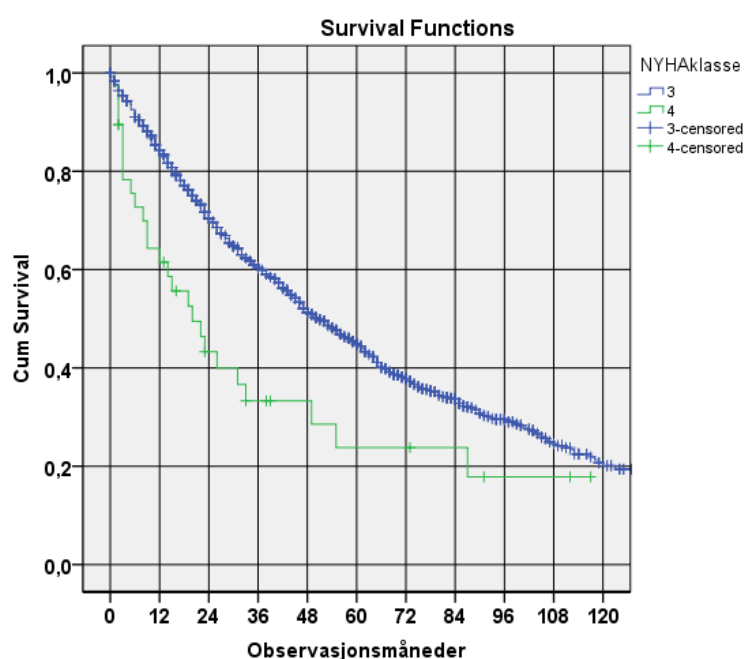


Fig. 3 Overlevelse for pasienter i NYHA IV og NYHA III etter siste justeringsbesøk

I Fig.3 ser man at mortaliteten er mye høyere for pasienter registrert med NYHA IV ved siste justeringsbesøk, enn for pasientene registrert med svikt NYHA IV ved første besøk. Det er fordi en god del av pasientene ble bedre ved sviktbehandlingen i løpet av oppfølgingstiden og pasientene med fortsatt eller økt hjertesvikt ved det siste justeringsbesøket, representerte en gruppe med vedvarende og meget alvorlig hjertesvikt. For disse var 12 måneders mortaliteten ca. 40 %.

Det var kun 14 pasienter under 75 år med NYHA IV og 677 pasienter med NYHA III. Median overlevelse for disse var hhv 23 måneder (95 % CI 0-62) og 69 måneder (95 % CI 60-78). Fem av de 14 pasientene var døde innen 12 måneder.

KONKLUSJON

Materialet er lite for å sikkert vurdere den initiale mortaliteten for pasienter med hjertesvikt NYHA klasse IV i Norge. Antagelig er det en undergruppe pasienter med NYHA IV som foretar kontroller og behandling ved innleggelse med høyere mortalitet enn vist her. Sannsynlig er 12 måneders mortaliteten for kategorien hjertesvikt NYHA klasse IV i nivået 30-40 % for pasienter under 75 år.

Torstein Hole
Helse Møre Romsdal og NTNU

Morten Grundtvig
leder Norsk hjertesviktregister

Vedlegg 2.2 Data fra Norsk pasientregister (NPR)

	Under 70 år	70 - 75 år	76 - 80 år	Over 80 år	Total
1999	1525	1292	1815	3904	8536
2000	1405	1297	1874	3751	8327
2001	1403	1116	1643	3800	7962
2002	1652	1223	1682	3870	8427
2003	1849	1280	1821	4499	9449
2004	1852	1276	1672	4622	9422
2005	1808	1187	1552	4573	9120
2006	1952	1223	1438	4391	9004
2007	1818	972	1348	4253	8391
2008	1858	1070	1329	4512	8769
2009	1970	1161	1355	4739	9225
2010	2041	1227	1356	4706	9330
2011	2098	1093	1222	4535	8948
2012	2288	1239	1409	4755	9691
Total	25519	16656	21516	60910	124601

Tab.1 Antall døgnopphold ved norske somatiske sykehus med ICD-10-kode I50 som hoveddiagnose for årene 1999-2012. Kilde: Norsk pasientregister.*

	Under 70 år	70 - 75 år	76 - 80 år	Over 80 år	Total
2008	1331	768	1010	3634	6743
2009	1413	813	1031	3817	7074
2010	1483	845	1022	3732	7082
2011	1428	793	906	3575	6702
2012	1556	880	1031	3752	7219
Total	7211	4099	5000	18510	34820

*Tab.2 Antall pasienter med døgnopphold ved norske somatiske sykehus med hoveddiagnose hjertesvikt (ICD-10: I50) i perioden 2008-2012. Kilde: Norsk pasientregister.
(registrering startet først i 2008)*

Vedlegg 2.3 Data fra Dødsårsaksregisteret (www.fhi.no) august 2013

I50-I51* Hjertesvikt (og komplikasjon) og dårlig definerte beskrivelser av hjertesykdom

NB: Dataene er for usikre til å si noe om dødsfall grunnet hjertesvikt

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Begge kjønn	Dødsfall	Dødsfall	Dødsfall	Dødsfall	Dødsfall	Dødsfall	Dødsfall
0 år	0	0	0	0	0	0	0
1-6 år	0	0	0	0	0	0	0
7-14 år	0	1	0	0	0	0	1
15-24 år	0	2	0	0	0	1	0
25-34 år	1	3	2	1	0	3	2
35-44 år	7	8	6	3	7	4	4
45-54 år	15	23	13	19	22	14	15
55-64 år	56	46	50	37	44	47	40
65-74 år	126	102	101	99	105	123	102
75-84 år	497	507	512	450	409	390	371
85 år eller eldre	1118	1112	1181	1201	1193	1116	1192
Kvinner							
0 år	0	0	0	0	0	0	0
1-6 år	0	0	0	0	0	0	0
7-14 år	0	0	0	0	0	0	1
15-24 år	0	2	0	0	0	0	0
25-34 år	0	0	0	0	0	0	1
35-44 år	1	2	2	0	0	1	0
45-54 år	5	6	4	5	6	5	1
55-64 år	12	14	14	12	11	14	13
65-74 år	46	28	34	27	37	51	38
75-84 år	250	259	246	220	190	187	184
85 år eller eldre	770	791	799	804	831	756	812

* ICD-10 Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer

I50 Hjertesvikt

Ekskl: Etter hjerteinngrep eller forårsaket av tilstedeværelse av hjerteptese

Forårsaket av hypertensjon

- o med nyresykdom

Hjertesvikt hos nyfødt

Kardiogent sjokk

Som komplikasjon ved:

- o abort, svangerskap utenfor livmoren eller blæremola
- o obstetrisk kirurgi og inngrep

I50.0 Kongestiv hjertesvikt

Høyresidig ventrikkelsvikt (sekundær til venstresidig hjertesvikt)

Kongestiv hjertesykdom

I50.1 Venstresidig ventrikkelsvikt

Lungeødem med opplysning om hjertesykdom INA eller hjertesvikt

Pulmonalt ødem med opplysning om hjertesykdom INA eller hjertesvikt
Hjerteastma
Venstresidig hjertesvikt

I50.9 Uspesifisert hjertesvikt

Kardial svikt, myokardial svikt eller hjertesvikt INA

I51 Komplikasjoner og dårlig definerte beskrivelser av hjertesykdom

Ekskl: akutte komplikasjoner til akutt hjerteinfarkt
enhver tilstand i I51.4-I51.9 forårsaket av hypertensjon
○ med nyresykdom
når spesifisert som reumatisk

I51.0 Ervervet septumperforasjon i hjerte

Ervervet septumperforasjon (gammel):

- atrial
- aurikulær
- ventrikulær

Ekskl: ventrikkelseptumruptur (VSR) som komplikasjon etter akutt hjerteinfarkt

I51.1 Senestrengruptur (ruptura chordae tendineae), ikke klassifisert annet sted

I51.2 Papillær muskelruptur, ikke klassifisert annet sted

I51.3 Intrakardial trombose, ikke klassifisert annet sted

Trombose (gammel):

- apikal
- atrial
- aurikulær
- ventrikulær

I51.4 Uspesifisert myokarditt

Myokardial fibrose

Myokarditt:

- kronisk (interstitiell)
- INA

I51.5 Degenerativ hjertemuskelforandring

Fettdegenerasjon av hjerte eller myokardMyokardsykdom

Senil degenerasjon av hjerte eller myokard

Ekskl: kardiomyopati

I51.6 Uspesifisert hjerte-karsykdom

I51.7 Kardiomegali

Kardial:

- dilatasjon
 - hypertrofi
- Ventrikkeldilatasjon

I51.8 Andre spesifiserte dårlig definerte hjertesykdommer

Karditt (akutt/kronisk)

Pankarditt (akutt/kronisk)

I51.9 Uspesifisert hjertesykdom

Vedlegg 2.4 Ulike typer behandling med mekanisk sirkulasjonsstøtte og hva som er oppsummert i metodevarselet

Behandling med LVAD	Type LVAD	Indikasjon	Tilbud i Norge i dag	Retningslinjer	Oppsummert
Varig behandling (langvarig – år): Behandlingen er i utgangspunktet beregnet å vare ut livet. (utskifting av pumpe kan være aktuelt)	Implanterbare pumper beregnet for langvarig bruk (mål at pasienten kan skrives ut av sykehus). Pumpene har tilnærmet samme kapasitet som et friskt hjerte (ca 10L/min) og kan reguleres.	Utvalgte pasienter NYHA klasse IV og IIIB	Nei, ikke som planlagt behandling. Enkelte pasienter som får LVAD som bro til transplantasjon velger å avstå fra transplantasjon	Anbefalt bl.a. i de nyeste ESC (European Society of Cardiology) retningslinje for utvalgte pasienter som ikke er egnet for transplantasjon	Ja
Bro til transplantasjon (langvarig – måneder til år): Behandlingen er beregnet å vare fra implantasjon av pumpe inntil pasienten tilbys et egnet hjerte	Implanterbare pumper beregnet for langvarig bruk (mål at pasienten kan skrives ut av sykehus). I overveiende grad er pumpene de samme som for varig bruk, men også pumper beregnet for kortvarig bruk er aktuelle.	Utvalgte pasienter med NYHA klasse IIIB og IV egnet for transplantasjon	Ja, benyttes ved OUS hos ca. 10 av 35 transplantasjonspasienter per år	Anbefalt i bl.a. i de nyeste ESC retningslinjen for utvalgte pasienter	Nei, men studier som rapporterer utfall etter minst ett år er inkludert
Bro til restitusjon (langvarig måneder til år): Behandlingen avbrytes når pasienten kan klare seg uten pumpe. Pumpen fjernes (eksplanteres)	Implanterbare pumper beregnet for langvarig bruk (mål at pasienten kan skrives ut av sykehus). Pumpene har samme kapasitet som et friskt hjerte.	Utvalgte LVAD pasienter som viser bedring av hjertefunksjonen etter bruk av LVAD	Ikke en planlagt indikasjon, men vil kunne bli resultatet hos enkelte pasienter som har fått LVAD	Foreløpig ikke en planlagt indikasjon, men en konsekvens av behandling	Nei, men fenomenet er kommentert
Begrenset støtte av venstre hjertekammer (langvarig, uker måneder eller år): Behandlingen kan være varig, bro til transplantasjon, bro til bedring eller bro til restitusjon.	Små implanterbare pumper beregnet for langvarig bruk (mål at pasienten kan skrives ut av sykehus). Pumpene har mindre kapasitet enn ett friskt hjerte (ca 3L/min) og forutsetter restfunksjon i venstre hjertekammer.	Utvalgte pasienter med lavere NYHA klasse III og IV	Nei	Nei – foreløpig ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer?	Ja, ikke hovedfokus, men studier tatt med
Bro til avgjørelse og bedring, kortvarig (dager til uker): mekanisk sirkulasjonsstøtte for å stabilisere en pasient inntil en avgjørelse om videre behandling kan tas.	Små implanterbare pumper beregnet for kortvarig bruk eller annen kortvarig støtte av hjertefunksjonen (pasienten er innlagt sykehus)	Pasienter med akutt behov for sirkulasjonsstøtte	Ja	Anbefalt bl.a. i de nyeste ESC retningslinjen for utvalgte indikasjoner	Nei, studier ekskludert

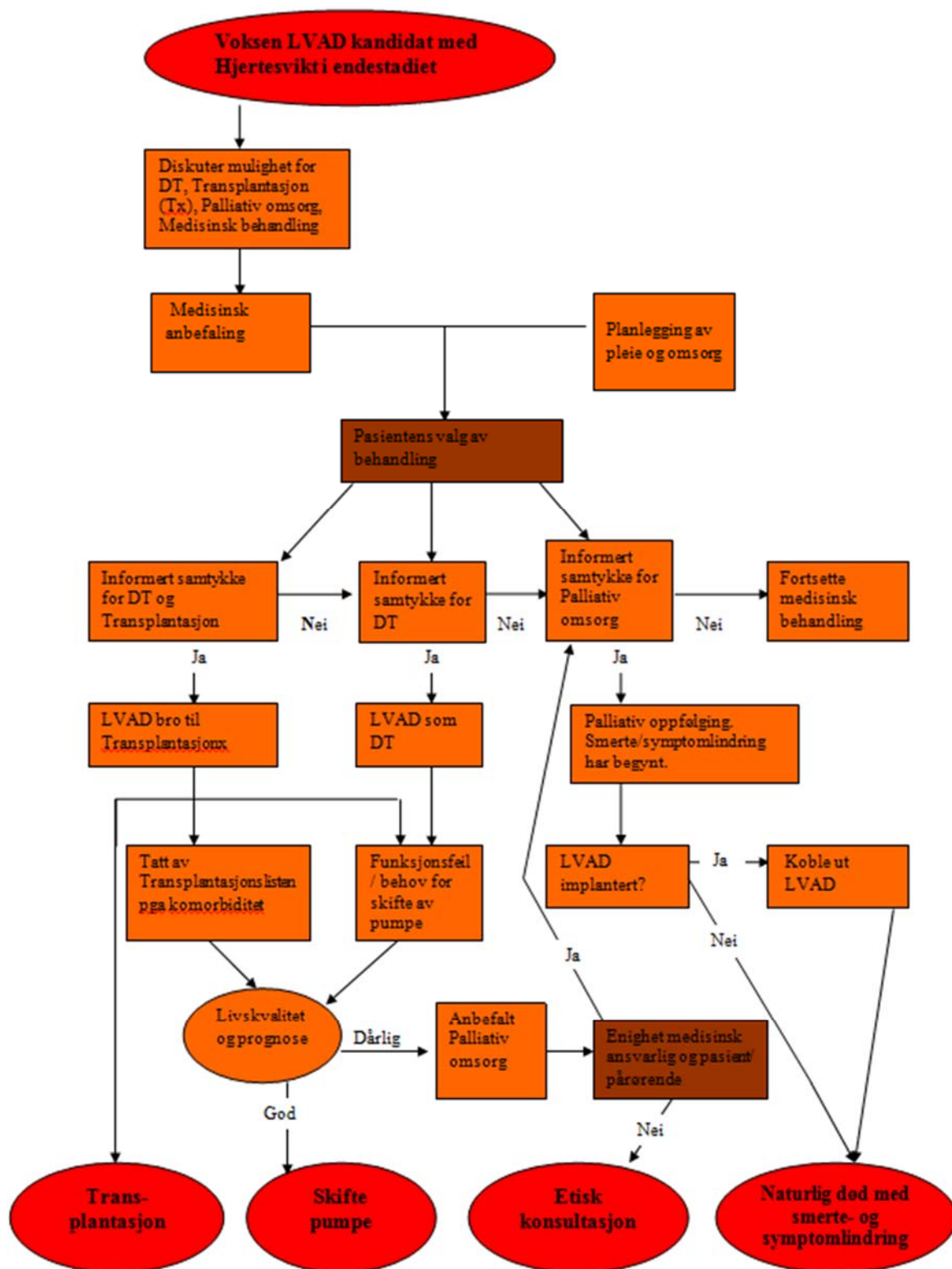
ESC = European Society of Cardiology: Nyeste retningslinje oppdatert i 2012 (ref)

Vedlegg 2.5 Implanterbare LVAD system for varig behandling og status for godkjenning

Navn på pumpe	Produsent	Type	Godkjenning
Novacor	(World Heart) (Patentrettigheter kjøpt opp av Heartware August 2012)	Førstegenerasjons pulsatil	Utgått 2012 Var CE merket for varig bruk FDA godkjent for varig bruk
HeartMate XVE	(Thoratec)	Førstegenerasjons pulsatil	Utgått 2012 Var CE merket for varig bruk Ble FDA godkjent bro til transplantasjon i 2001, varig bruk i 2003.
VentrAssist	(Ventracor-konkurs 2009 Patentrettigheter overtatt av Thoratec)	Tredjegerasjons kontinuerlig flyt elektromagnetsisk	Utgått 2009 Var CE merket for varig bruk
DuraHeart	(Tidligere japanske Terumo), Thoratec 2013	Tredjegerasjons kontinuerlig flyt elektromagnetisk	CE merket for varig bruk
HeartMate II	Thoratec	Andregenerasjon kontinuerlig aksial flyt	CE merket for varig bruk FDA godkjent for bro til transplantasjon I 2008, varig bruk i 2009.
Jarvik 2000	Jarvik Heart	Andregenerasjons kontinuerlig aksial flyt	CE merket for varig bruk I USA bruk bare i studier.
Incor	Berlin Heart	Tredjegerasjons kontinuerlig flyt elektromagnetisk	CE merket for varig bruk. I USA bare godkjent av FDA for enkelttilfeller
MicroMed DeBakey VAD	MicroMed	Andregenerasjons kontinuerlig aksial flyt	CE merket for langvarig bruk. FDA godkjent for barn og i utvalgte studier
HVAD	HeartWare	Tredjegerasjons kontinuerlig flyt elektromagnetisk	CE merket for langvarig bruk (2009). FDA godkjent som bro til transplantasjon 2012. Varig bruk USA bare som del av FDA godkjent studie
Synergy	Circulite	«Fjerdegenerasjons» svært liten pumpe som bare kan gi delvis støtte (3L/min) av venstrehertekammer	CE Merket for langvarig bruk september 2012

Tabellen er basert på oversiktsartikler, wikipedia og produsentenes hjemmesider. Informasjonen er ikke nødvendigvis fullstendig. Flere andre typer LVAD har vært under utvikling og utprøving som varig bruk, men er trukket tilbake før omfattende bruk. Det er også flere typer LVAD under utvikling (i pipeline) fra flere av produsenter, disse har så vidt vi har klart å finne ut, ikke oppnådd CE merking eller FDA godkjenning

Vedlegg 2.6 Algoritme for beslutninger omkring LVAD som varig behandling hos voksne pasienter med hjertesvikt i endestadiet



Kilde: Dudzinsky, Ethics Guidelines for Destination Therapy, Ann Thorac Surg 2006;81:1185-8
Oversatt og bearbejdet av Gro Sørensen, 2007 og Åse Skår, 2013

Vedlegg 3 Søkestrategi

Søk: Astrid Nøstberg

Årstallavgrensning: 2008-

Antall treff før dublettsøk: 7522

Antall treff etter dublettsøk: 5795

Databaser:

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R)

Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Dato: 25.06.2013 Antall treff: 2438

Embase 1974 to 2013 Dato: 25.06.2013 Antall treff: 4985

Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6 of 12, June 2013, Other Reviews (DARE) Issue 2 of 4, April 2013, Trials (CENTRAL) Issue 6 of 12, June 2013, Methods Studies Issue Issue 2 of 4, Apr 2013, Technology Assessments Issue 2 of 4, April 2013, Economic Evaluations Issue 2 of 4, April 2013

Dato: 25.06.2013 Antall treff: 50 (CDSR: 2, DARE: 3, Central: 37, CMR: 2, HTA: 5, EED: 1)

CRD Dato: 25.06.2013 Antall treff: 16

PubMed: (Artikler som enda ikke er lagt inn i Ovid Medline, som ellers er overlappende med PubMed). Dato: 26.06.2013 Antall treff: 33

Eksempel på søkestrategi: MEDLINE (lignende strategier i øvrige databaser)

#	Searches MEDLINE	Results
1	exp Heart Failure/	84522
2	(heart adj (condition\$ or disease\$ or failure\$)).tw.	214400
3	((cardiac or myocardial) adj failure\$).tw.	10603
4	(heart adj1 decompensation\$).tw.	107
5	or/1-4	248670
6	Heart-Assist Devices/	8116
7	((cardiac\$ or heart\$ or vascular\$ or ventric\$) adj2 (assist device\$ or assist system\$ or support system\$)).tw.	6328
8	((axial or continuo?s or displace\$ or pulsatile or heart) adj2 (device\$ or pump\$)).tw.	3520
9	circulatory support\$.tw.	2447
10	(LVAD or LVAS or VAD or VAS).tw.	30972
11	HeartMate.tw.	577
12	Incor.tw.	92
13	VentrAssist.tw.	30
14	Excor\$ pediatric.tw.	18
15	(Jarvik adj2 "2000").tw.	126
16	Heartassist.tw.	4
17	MTIHeartLVAD.tw.	0
18	C-Pulse.tw.	94
19	HVAD.tw.	39
20	MVAD.tw.	12
21	DuraHeart.tw.	29
22	(Synergy and Circulite).tw.	6

23	or/6-22	41281
24	5 and 23	4937
25	limit 24 to yr="2008 -Current"	2361
26	2008\$.ed,ep,yr,dp.	1114104
27	2009\$.ed,ep,yr,dp.	1116496
28	2010\$.ed,ep,yr,dp.	1505605
29	2011\$.ed,ep,yr,dp.	1577076
30	2012\$.ed,ep,yr,dp.	1686934
31	2013\$.ed,ep,yr,dp.	783514
32	or/26-31	5777905
33	24 and 32	2438
34	25 or 33	2438

Vedlegg 4 Karakteristikk av inkluderte studier

Metodevurderinger (HTA-reports)

Study ID: Neyt 2011	
References: Neyt M, Smit Y, Van den Bruel A, Vlayen J. Left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy in patients with end stage heart failure [Left ventricular assist device (LVAD) toegepast als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen]: ME-TA, medical evaluation and technology assessment; 2011. (accessed by personal contact: http://www.me-ta.eu/) Neyt M, Van den Bruel A, Smit Y, De JN, Erasmus M, Van DD, et al. Cost-effectiveness of continuous-flow left ventricular assist devices. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2013;29(3):254-60.	
Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz Hansen (clinical effectiveness, safety and epidemiology); Vida Hamidi (costs) Date of review: September 2013	
Type of publication: Dutch HTA-report with published cost-effectiveness analysis Including two systematic reviews: One of epidemiological studies and one of clinical effectiveness and safety trials Country (area): The Netherlands (language of HTA report Dutch with English summary) Year: HTA report 2011, Cost-effectiveness analysis published 2013 Last updated search: January 2011	
Overall question of included HTA: What is the Clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of Left ventricular Assist Devices (LVAD) used for determination therapy in patients with end stage heart failure? What is the incidence and prevalence of chronic heart failure NYHA class IV in the Netherlands?	
Included for our research question: What is the Clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of Left ventricular Assist Devices (LVAD) used for determination therapy in patients with end stage heart failure?	
Included study designs: Clinical effectiveness and safety: HTA-reports, Systematic reviews, randomized controlled trials, controlled clinical trials, cohort studies, case series, case reports Epidemiology: Studies reporting on prevalence and/or incidence of end stage heart failure NYHA class IV in the Netherlands and in countries with a population comparable to the Netherlands.	
Population	Patients with end stage heart failure NYHA class III or IV
Intervention	LVAD as determination therapy
Comparison	Optimal medical therapy, Heart transplantation, Implantable cardiac resynchronization therapy, other LVAD
Outcomes/ Endpoints Clinical effectiveness and safety: Survival, functional status (NYHA class, day time activities), quality of life, post-operative complications ¹ , device related complications/adverse events.	

Included by the HTA report: 46 references, Before 2008: 1 RCT: study ID REMATCH–re-assed by us), After 2008: 14 references 7 overlapping with our inclusion criteria (see below).

Studies relevant for our predefined endpoints:

1. Study ID HeartMate II DT (RCT)–all outcomes
2. Study ID Drews 2010 – only survival
3. Study ID Daneschmand 2010 - only survival
4. Study ID INTERMACS (Holman 2009)
5. Esmore 2010 (ref) small prospective n= 4¹
6. Study ID Thoratec registry (Lietz 2009) - volume and learning curve

Study ID refers to our study ID, Characteristics of the studies are provided by us.
¹Not assessed by us

Epidemiology: 11 studies - We have only commented on the conclusion
Costs: 5 references of economical evaluations, one published in 2008 or later (Italy), 0 overlapping with our inclusion criteria

Sources of information/Databases:
 Clinical Effectiveness and safety: Cochrane database of systematic reviews (CDSR), CENTRAL, HTA, DARE, MEDLINE
 Other sources of information: Hand search in specified sources including ongoing clinical trials: ICTRP, ClinicalTrials.com
 Epidemiology: MEDLINE

Main conclusions of the review:
 The medical literature on LVAD as destination therapy in patients with end-stage heart failure consists of only two randomized trials. One trial compares a pulsatile LVAD with optimal medical treatment. The other trial compares a pulsatile LVAD with a continuous LVAD. A direct comparison between a continuous LVAD and optimal medical treatment was never performed in a randomized trial. Treatment with a pulsatile HeartMate VE results in a significant survival benefit after one year but not after two years, a significant improvement in NYHA class and 6-minute walk test after one year, and a significant improvement of the quality of life that lasts up to two years after implantation. Treatment with the continuous HeartMate II results in a significantly better 2- year survival than the HeartMate VE, a significant improvement in NYHA class and a 6- minute walk test after one year that is at least as good as with the HeartMate VE, and a significant improvement in the quality of life that lasts up to two years after implantation and significantly better than with the HeartMate VE. Data for more than two years, based on randomized trials are not available. LVAD implantation leads to more adverse events than medical treatment. Bleeding, infection and CVA are the most frequent events. The first month postoperative carries the highest risk. Continuous pumps need to be replaced less often than pulsatile pumps and cause less infections. The cost effectiveness of LVAD implantation as destination therapy compared with optimal medical treatment is on average €107.600 per life-year gained adjusted for quality of life in a relatively optimistic scenario. Treating a small population of 100 patients would lead to significant budget expenditures.

Our comments:
 Inclusion criteria of the systematic review on clinical effectiveness and safety were almost identical to ours except for the following:
 Neyt et al. had no limit in time for their inclusion, thus part of the included studies are overlapping with our report from 2008. Hence, some of the results given by Neyt et al. are not reported by us due to publication date. However, since the cost-effectiveness analysis was based on results for optimal medical therapy given by the REMATCH study, we decided to re-assess this study in full text. Neyt et al. had included all types of patient series as well as case reports: We had predefined to only include prospective studies and studies of registry data with prospectively collected patient data. Hence, some of the results reported by Neyt et.al. are not reported by us due to study design (see comment in the report). This exclusion does not change any major conclusions and the results are commented on. We have searched for new studies, and also searched for studies reporting on outcomes relevant for organisational aspects and learning curve.

Our evaluation of quality of SR (safety and effectiveness): High (based on 10 predefined criteria given by the NOKC check list for Systematic reviews.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Overall Quality
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	High

Enkeltstudier (primary studies)

***LVAD sammenlignet med optimal medisinsk behandling
 (LVAD compared to optimal medical therapy)***

Study ID: REMATCH 2001
 (This study was also assessed in our report from 2008 and in the included HTA-report (Neyt 2011))

Reference(s):
 Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2005;129(1):9-17.

Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, Heitjan DF, Meier P, Ascheim DD, Levitan RG, Weinberg AD, Stevenson LW, Shapiro PA, Lazar RM, Watson JT, Goldstein DJ, Gelijns AC. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. Ann Thorac Surg. 1999 Mar;67(3):723-30.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.

Project details

Reviewed by: Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen

Date of review: September 2013

Study description:

Study name/number: REMATCH/ NCT00000607

Sponsor: Thoratec

Study objective: Safety and effectiveness of long term myocardial replacement therapy (LVAD usage) for patients who are ineligible for cardiac transplantation.

Study method: Randomized controlled trial (RCT) 1:1 ratio, non-blinded

Time frame: 1998-2001

Place of study: USA multicenter, 20 participating centers

Population/Description of patients and target condition

Disease/condition:

Inclusion criteria: Men and women with Class III and Class IV congestive heart failure patients between the ages of 18 and 72 who were not candidates for heart transplantation. Details described in Rose 1999

Exclusion criteria: Details described in Rose 1999

Patient characteristics (selected):

Variables	Intervention	Control
N	68	61
Age	66±9.1	68±8.2
Sex	78%	82%
Ischemic cause of heart failure	78%	69%
Intravenous inotropic agents	65%	72%
ACE inhibitors	62%	51%
NYHA class	IV 100%	IV 100%
SF36 Physical	19±19	18±19
SF 36 mental	33±42	25±38

Intervention and control (Comparator)

Intervention	Intervention group	Control group
	HeartMate VE Pulsatile first generation LVAD –not longer available The device was implanted into a pre peritoneal pocket or the peritoneal cavity. Surgical management followed guidelines developed and updated by a surgical-management committee and included preoperative measures (e.g., prophylaxis with antimicrobial agents), intraoperative measures (e.g., placement of the drive line), and postoperative measures (e.g., changes of exit-site dressing). Patients were followed up monthly when they were out of the hospital.	Optimal medical management followed guidelines developed by the medical committee, with the goals of optimizing organ perfusion and minimizing symptoms of congestive heart failure. Patients were followed up monthly when they were out of the hospital.
Operator learning	No information	No information
Co-intervention (s)	No information	No information
Drop-offs and withdrawals (number, rea-	None	None

son)		
Outcome/Endpoints: Predefined: Primary endpoint: All-cause mortality Secondary endpoints: Cardiovascular mortality, exercise capacity (six-minute walk test) and health-related quality of life, adverse effects, and the relative cost-effectiveness of LVADs versus medical management. Reported: As predefined (survival) (Comment: Cost effectiveness not part of the publication, we have not searched for cost effectiveness analysis published before 2008)		
Internal validity (Risk of bias based on Higgins 2011 (ref))		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low/Unclear	Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either a vented electric left ventricular assist device or optimal medical therapy. Randomization followed a block design to ensure the continued equivalence of group size and was stratified according to center.
Allocation concealment (selection bias)	Low/Unclear	No information provided
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	No blinding-
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High/Unclear	No blinding, but " The eligibility of patients was determined by investigators at each site and confirmed by a gatekeeper at the coordinating center. The surgical risk associated with the implantation of the left ventricular assist device and the obviousness of the device precluded a double-blind design. However, all investigators except the statisticians were unaware of overall outcome data throughout the enrollment period. In accordance with FDA requirements, Thoratec received ongoing data on patients in the group that received left ventricular assist devices, but was unaware of the data on patients in the medical-therapy group."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	
Summary	Low risk	Risk of bias is present, but unlikely to alter the results seriously (this applies only to the outcome survival).
External validity		
Relevant patient group	Yes, but inclusion criteria may have changed	
Relevant intervention	No, pulsatile LVAD of first generation, no longer available and there have been many procedural changes	
Relevant comparator	Unclear, optimal medical therapy has improved since 1998-2001 with the introduction of more effective pharmaceuticals	
Relevant endpoint measures	Yes	

***LVAD sammenlignet med transplantasjon
(LVAD compared to transplantation)***

Study id: Daneshmand 2010 (also assessed by the included HTA-report (Neyt 2011))
Reference(s): Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. Ann Thorac Surg 1210;89(4):1205-9. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. Ann Thorac Surg 1210;89(4):1205-9.
Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz Hansen Date of review: September 2013

Study description		
Study name/number: No information		
Sponsor: Thoratec		
Study objective: In the US the usage of marginal donor organs in an extended criteria–alternate list heart transplant program (EC-AL), or left ventricular assist devices as destination therapy (DT-LVAD) may be alternatives for patients ineligible for transplantation using standard listing criteria. The purpose of this study was to compare baseline characteristics and outcomes after EC-AL versus DT-LVAD.		
Study method: retrospective cohort study (not randomized, and no prospective protocol, data were probably collected and compared based on retrospective analysis of patients charts). Determination of which therapy a patient received was dependent on patient and physician preference.		
Timeframe: 2000-2008		
Place of study: USA, Duke University Hospital, North Carolina		
Population/Description of patients and target condition		
Inclusion criteria: All patients between March 2000 and August 2008 who presented with end-stage heart failure and who were ineligible for standard list cardiac transplantation were considered for EC-AL or DT-LVAD. Patients were screened for compliance, psychosocial stability, and appropriate insurance coverage. During this period, 153 consecutive patients were identified; 93 patients were listed for EC-AL and 60 patients received DT-LVAD.		
Exclusion criteria: None (No patients who received EC-AL or DT-LVAD were excluded from the analysis).		
Variables	Intervention	Control
N	60	93
Age	60 (range 52 to 69)	65 (56 range 68)
Male	78%	74%
Ischemic cause of heart failure	No information	No information
Intravenous inotropic agents	87%	51%
ACE inhibitors	-	-
Destination therapy risk score	3 (range 1 to 4.5)* *According to score of (Oz 1995)	2 (range 1 to 3)* *According to score of (Oz 1995)
NYHA class	-	-
Intervention/Comparator		
Intervention group		Control group
HeartMateXVE or HeartMateII		The EC-AL patients received donor organs that had been turned down for use in standard list patients by all other regional institutions. EC-AL -The most common reasons for donor organ refusal were donor organ coronary artery disease, left ventricular dysfunction, or positive hepatitis serologies.
-Start reference for study: Time of decision to intervene (intervention received shortly after)		Start reference for study: Time of listing for transplantation (median 24.5 days)
Operator learning	No information	No information
Co-intervention (s)	No information	No information
Drop-offs and withdrawals (number, reason)	100% follow up was reported	
Outcome/Endpoints		
Predefined: -		
Reported: Survival, basic patient characteristics and selected (short-term?) complications. Survival analysis was performed using standard Kaplan-Meier techniques on an intention-to-treat basis. Patients in the two groups were then matched by propensity score, and their survival was analyzed. Kaplan-Meier survival estimates were compared using the Mantel-Cox log rank test. To account for differences in baseline characteristics, a logistic regression was performed to determine the propensity to perform EC-AL.		
Comment: The study and the included HTA report does report complications, however as these are only post operative we have not reported these.		
Internal validity (Risk of bias based on Higgins 2011 (ref))		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Not randomized
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not randomized

Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	No blinding
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All patients were included
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	
Summary	High risk	
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Only partly as Norwegian experts recommend the use of third generation LVAD	
Relevant comparator	No, EC-AL is not used in Norway	
Relevant endpoint measures	Yes	

LVAD sammenlignet med LVAD

LVAD compared to LVAD

Study ID: HeartMatell DT

Reference(s):

First publication:

1. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361 (23):2241-51. (Also assessed in Neyt 2011)

Additional publications Clinical effectiveness and safety:

2. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, et al. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circulation: Heart Failure* 2012;5(2):241-8.
3. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1826-34. (also assessed in Neyt 2011)

Costs based on the results of the study:

Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circulation: Heart Failure* 2012;5(1):10-6)

Slaughter MS, Bostic R, Tong K, Russo M, Rogers JG. Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. *J Card Surg* 2011;26(5):535-41.

Additional information from Thoratec: HeartMate II LVAS Instruction for use, DT study overview105747.B 05/2013
www.thoratec.com

Project details:

Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz Hansen (costs Vida Hamidi)

Date of review: September 2013

Study description:

Study name/number: Thoratec HeartMate II Left Ventricular Assist System (LVAS) for Destination Therapy (DT) trial (HeartMatell DT)/ NCT00121485

Sponsor: Thoratec

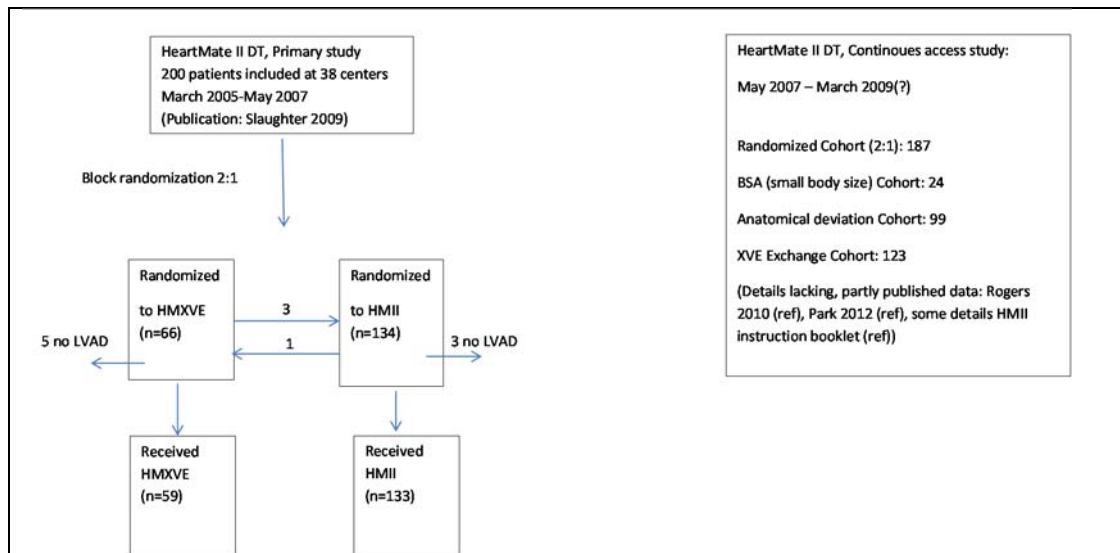
Study objective: Safety and effectiveness of the Thoratec HeartMatell Left Ventricular Assist System (LVAS) used as Destination Therapy in end-stage heart failure patients who do not qualify for cardiac transplantation. FDA approval study

Study method: Randomized controlled trial (RCT) multicenter study with continuous access protocols (CAP) used in four additional study cohorts (see Flow chart below). All patients were followed for at least two years or to outcome. All protocols were approved by FDA and all results were presented to FDA.

Time frame: Primary study: 2005-2007, CAP: 2007-2009

Place of study: USA, 38 investigational sites

Flow chart: heartMatell DT



Population/Description of patients and target condition

Inclusion criteria: Heart Failure, Congestive, Ventricular Dysfunction, Cardiomyopathies: NYHA Class IIIB or IV): On optimal medical management and are failing to respond, or dependent on IABP and/or inotropes, or treated with ACE inhibitors or beta-blockers and found to be intolerant. Ineligible for cardiac transplant

Exclusion criteria: Risk of end-organ dysfunction that would make LVAD implantation futile; Existence of factors that would adversely affect patient survival or function of the LVAD (irreversible, severe renal, pulmonary, or hepatic dysfunction or active infection); Intolerance to anticoagulant or antiplatelet therapies; Existence of any ongoing mechanical circulatory support other than intra-aortic balloon counter pulsation; Participation in any other clinical investigation that is likely to confound study results or affect study outcome

Variables	Intervention (continuous flow LVAD, HMII)			Control (pulsatile flow LVAD, HMXVE)
	Slaughter 2009 primary study Rogers 2010 quality of life DT	Park 2012 CAP compared to primary protocol	Rogers 2010 All HMII DT patients	Slaughter 2009 primary study
N	134 (133)*	281	374	66
Age	62±12	63.3±12.6	63±12	63±12
Male	81%	79%	73%	92%
Ischemic cause of heart failure	66%	58%	58%	68%
Intravenous inotropic agens	77%	78%	77%	83%
ACE inhibitors	32%	28%	-	33%
Destination therapy risk score.	Mean 10.4±5.4 Very high risk: 18%	-	-	Mean 9.9±4.7 Very high risk: 5%
Estimated 1 year survival	38.4±28.4%	42.3±29.4%	-	
NYHA class	NYHA class IV 75%, NYHA class IIIB 21%, NYHA class II 3%	NYHA class IV 63%	-	NYHA class IV 78%, NYHA class IIIB 20 %, NYHA class II 2%
Intervention/ Comparator				
Intervention	Intervention group			Control group
	HeartMatell			HeartMate XVE
Operator learning	No information			No information
Co-intervention (s)	Antithrombotic management: aspirin and warfarin (with a targeted internationalnormalized ratio of 2.0 to 3.0)			Antithrombotic management: aspirin (no warfarin)

<p>Drop offs: At two years there was one withdrawal in the primary access study, all (other?) patients were stated to have had a minimum clinical follow-up for at least 2 years since implant or until clinical outcome.</p> <p>Withdrawals and crossover:</p> <p>Primary study: Five patients assigned to receive a pulsatile device and three patients assigned to receive a continuous flow device did not undergo implantation: these patients were counted as having treatment failure (no reason given). Three patients who had a small body size and who had been assigned to the pulsatile-flow device group received the smaller continuous-flow device instead. One patient assigned to the continuous-flow device group received a pulsatile flow left ventricular assist device, because the patient's health insurance would only cover the pulsatile device.</p> <p>CAP: All data have not been published</p>		
<p>Outome/Endpoints</p> <p>Predefined per protocol:</p> <p>Primary Outcome Measures: Component of survival free of: stroke, or reoperation to repair or replace the device</p> <p>Secondary Outcome Measures: Incidence of adverse events;Clinical reliability (malfunctions/failures) ; Quality of Life; Functional status; Reoperations; Neurocognitive assessments; Post-transplant survival</p> <p>Reported: Primary outcomes as predefined; Components of composit endpoint; Causes of death; Overall survival (as treated survival analysis by means of the Kaplan–Meier, patients who were transplanted, explanted or had their HMXVE exchanged to HMII were censored).</p> <p>Adverse events: Total number of adverse events; incidence per patient year and per patient year in time interval (as treated), device complications.</p> <p>Quality of life: Measured by Minesota living with Hearth failure Questionnaire (MLWHFQ) and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).</p> <p>Functional outcomes NYHA class and 6 minutes walk test</p> <p>Learning curve and costs</p>		
<p>Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))</p>		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low/Unclear	"Patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio (intervention:control). Randomization was stratified according to study center and with the use of permuted blocks to maintain the 2:1 ratio over time."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	No information
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	Not possible, however bias present especially for patient reported outcomes
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	No information, but: An independent clinical events committee adjudicated the causes of death and adverse events.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear	Continous access only partly published (so far ?)
Selective reporting (reporting bias)	Unclear	Continous access only partly published (so far ?)
Other bias	Low risk	No
Summary	Low risk	Risk of bias is present, but unlikely to alter the results seriously, this applies only to the outcome survival- High risk for other outcomes.
<p>External validity</p>		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Yes, but the procedure may have been adjusted and the results may not be transferable to third generation LVAD recommended by Norwegian experts	
Relevant comparator	No, pulsatile LVADs have not been recommended in Norway	
Relevant endpoint measures	Yes	

<p>Study ID: Drews 2009 (also assessed by the included HTA-report (Neyt 2011))</p>	
<p>Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. European Journal of Heart Failure 2010;12(9):990-4.</p>	
<p>Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz Hansen Date of review: September 2013 Project name: Project ID</p>	
<p>Study description: Study name/number: No formal name or number identified Sponsor: Some funding for graphical presentations from Berlin Heart GmbH</p>	

Study objective: First generation pulsatile LVAD compared to second and third generation continuous LVAD Study method: Cohort (retrospective analysis comparing two groups) Time frame: 1994 - 2008 Place of study: Germany, single center		
Population/Description of patients and target condition Inclusion criteria: Patients aged 60 and more who underwent implantation of a first generation pulsatile LVAD between January 1994 and October 2008. Patients aged 60 and more who underwent implantation of a second or third-generation continuous LVAD between January 1999 and January 2009. Exclusion criteria: No details provided		
Variables	Intervention (continuous flow LVAD, HMII) (Group B)	Control (pulsatile flow LVAD, HMXVE) (Group A)
N	110	64
Age	67±4 (60-80)	65±3 (60-73)
Male	89%	95%
Ischemic cause of heart failure	50%	52%
Intravenous inotropic agents	-	-
ACE inhibitors	-	-
NYHA class	-	-
Intervention/ Comparator		
Intervention	Intervention group	Control group
	Berlin Heart INCOR 59% (third generation) DeBakey LVAD 16% HeartMatell 13% (second generation) DuraHeart 7%(third generation) Jarvik 2000 5% (partially support)	Berlin Heart EXCOR LVAD 61% (paracorporeal) Novacor 28% Lion Heart 6% HeartMatel (VE?) 5%
Operator learning	-	-
Co-intervention (s)	-	-
Drop-offs, withdrawals and cross over (number, reason)	Consecutive patients, no information about loss to follow up	
Outcome/Endpoints: Predefined: No details provided Reported: Survival (Kaplan- Meier analysis); Causes of death; Technical complications; Discharge from hospital.		
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	High	Cohort study
Allocation concealment (selection bias)	High	Cohort study
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	No blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	No blinding
Incomplete outcome data (attrition bias)	High	Retrospective, selected outcomes
Selective reporting (reporting bias)	High	Retrospective, no information on patients lost to follow up
Other bias		
Summary	High	
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	No, the majority of LVADs are not recommended by Norwegian experts	
Relevant comparator	No, pulsatile LVADs have not been recommended in Norway	

Relevant endpoint measures	Yes
----------------------------	-----

Registere

Registries

Study ID: INTERMACS registry

References:

Main reference:

1. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(2):141-56.

Additional references sorted by publication date:

2. Atluri P, Goldstone AB, Kobrin DM, Cohen JE, MacArthur JW, Howard JL, et al. Ventricular Assist Device Implant in the Elderly Is Associated With Increased, but Respectable Risk- A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* 2013;
3. Hsich EM, Naftel DC, Myers SL, Gorodeski EZ, Grady KL, Schmuhl D, et al. Should women receive left ventricular assist device support?: findings from INTERMACS. *Circulation: Heart Failure* 2012;Heart(2):234-40.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(2):117-26.
5. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):584-603.
6. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(2):115-23.
7. John R, Naka Y, Smedira NG, Starling R, Jorde U, Eckman P, et al. Continuous flow left ventricular assist device outcomes in commercial use compared with the prior clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92(4):1406-13.
8. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: More than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(1):1-10.
9. Holman WL, Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Desvign-Nickens P, Camacho MT, et al. Infection after implantation of pulsatile mechanical circulatory support devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(6):1632-6.
10. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(1):44-50.
11. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, et al. INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):755-61.
12. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS Database for Durable Devices for Circulatory Support: First Annual Report. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(10):1065-72.

Project details:

Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz Hansen (costs Vida Hamidi)

Date of review: September 2013

Study description: The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support is a North American registry for patients who are receiving mechanical circulatory support device therapy to treat advanced heart failure. INTERMACS was established in 2005 as a joint effort of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), the Food and Drug Administration (FDA), clinicians, scientists and industry representatives in conjunction with Dr. James K. Kirklin and the University of Alabama at Birmingham.

Study name/number: INTERMACS registry

Sponsor: NHLBI

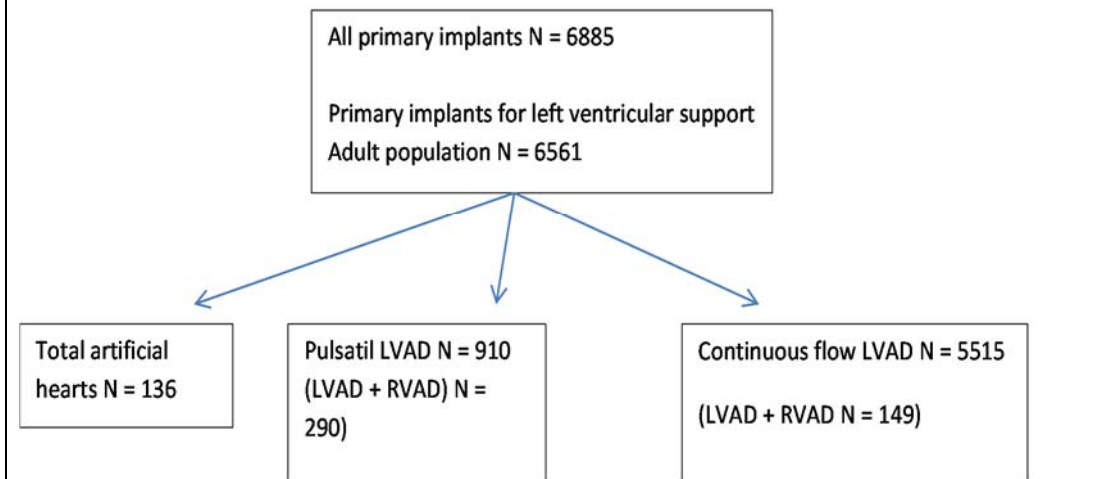
Study objective: An industry, governmental joint effort for post marked surveillance of durable mechanical assisted circulatory support (MACS) and develop standards for patient classification and reporting outcomes.

Study method: INTERMACS is a prospective registry that collects clinical data, including follow up.

Time frame: 2006- present (ongoing)

Place of study: USA, INTERMACS is housed at the University of Alabama at Birmingham, June 2006 15 participating centers Currently (September 2013) there are 150 U.S. participating centers. It is the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) mandated registry for all U.S. centers implanting VADS for destination therapy. The registry has expanded to include all interested North American hospitals.

Flowchart INTERMACS: Implants June 2006 to June 2012



Population/Description of patients and target condition:
All patients eligible for mechanical circulatory support

Variables	2006- 2008 (Holman 2009)	2006 – 2012 (Kirklin 2013)		
	All	All	Adult continuous flow BTT and DT (Includes Bi-VAD)	Adult continuous flow DT (Includes Bi-VAD)
N		6633	5436	1694
Age		ND	-	-
Male		ND	-	-
INTERMACS Profile (%)	All 1: 42,2 2: 37,9 3: 8,7 4: 6,8 5: 1,1 6: 1,1 7: 1,5	All 1: 19.7 2: 40.1 3: 22.8 4: 11.9 5: 2.7 6: 1.5 7: 0.9 Not specified: 0.1	-	-
Intervention	HMXVE and HMII	Various types of durable (not short term) mechanical support (Continuous flow HMII dominating)	HMII and some HW	Only HMII
Operator learning				
Co-intervention (s)				
Drop-offs, withdrawals and cross over (number, reason)	The registry is mandatory for LVAD as DT in the US. All LVAD for DT in the US is entered in to the registry at 48 hours after initiation of treatment with or without informed content. Patients who don't provide an informed content to be part of the registry will not be a part of the registry. Per 2011 9,6 % of the patients receiving LVAD in the US did not provide an informed content to be part of the registry (Kirklin 2012). INTERMACS does not receive information about (all) LVAD DT as part of investigational trials.			
Outcome/Endpoints: After the initial establishment (2006 to 2007) the following major outcomes are yearly reported: Alive and on MCS support, dead, device explanted because of recovery of the native heart or transplantation, status post-cardiac transplantation Post implant follow up data is collected at 1 week, 1 month, 3 months, 6 months and every 6 months thereafter. Major outcomes after implant, e.g. death, explant, re-hospitalization and adverse events, are entered as they occur and also as part of the defined follow-up scheduled intervals.				
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))				
	Judgement	Description		
Random sequence generation (selection bias)	High			
Allocation concealment (selection bias)	High			
Blinding of participants	High			

and personnel (performance bias)		
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High	
Selective reporting (reporting bias)	High	
Other bias		
Summary	High	Based on study design, we have not performed any evaluation on the quality of the registry
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Yes, but the results may not be transferable to third generation LVAD recommended by Norwegian experts	
Relevant comparator	No comparator	
Relevant outcome measures	Yes	

Study ID: ReVOLVE (Heartware)		
Reference(s): Strueber M, Larbaestier R, Jansz P, Zimpfer D, Fiane A.E, Tsui S, Simon A, Najarian K, Shueler S, Results of the Registry To Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (The REVOLVE Registry), The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 32, Issue 4, Supplement, April 2013, Page S11, ISSN 1053-2498 (Only abstract?, the assessment is based on a manuscript from March 2013 provided by A.E. Fiane) includes Norwegian data		
Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz-Hansen Date of review: September 2013		
Study description: The ReVOLVE Registry is an investigator-initiated registry established to collect post CE Mark clinical data on patients receiving the HeartWare Ventricular Assist System in the European Union and Australia. Study name/number: No official name or number relating to analysis Sponsor: HeartWare Study objective: Post marked surveillance Study method: Multi-center, prospective, single arm registry. Summary statistics described patient demographics, Time frame: 2009 to 2012 Place of study: Europe (7 centers (including oslo Norway)) Australia (2 centers)		
Variables (mainly BTT, 56 of the patients were transplanted)		
N	254 on label cases*	
Age	52,5 ± 12,0	
Male	77 %	
Ischemic cause of heart failure	27 %	
Intervention HeartWare HVAD third generation LVAD on-label use, procedure sternotomy with cardiopulmonary bypass .		
Operator learning	No information	
Co-intervention (s)	No information	
Drop-offs, withdrawals and cross over (number, reason)	* The ReVolve registry includes 444 commercial implants. Two centers (130 implants) did not report adverse events, 27 cases were off-label cases (BiVAD, RVAD and age < 18), 33 implants were performed by a thoracotomy approach. The report excluded off-label data, thoracotomy approach implants as well as data from sites not reporting adverse events.	
Outcome/Endpoints Predefined: Patients demographics, adverse events, length of support and clinical outcomes. The primary clinical outcome was actuarial success: Success was defined as survival to transplant, successful recovery with device explant, or on continued HeartWare System support. Success was reported by Kaplan-Meier survival and the estimated hazard ratio from a Cox proportional hazards regression. Secondary endpoints included incidence of major adverse events, including unanticipated adverse device effects and incidence of all device failures requiring device exchange. Adverse events including device failure were defined using the INTERMACS Registry adverse event definitions		
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))		
	Judgement	Description

Random sequence generation (selection bias)	High	
Allocation concealment (selection bias)	High	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	
Summary	High	Based on study design, we have not performed any evaluation on the quality of the registry
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Yes	
Relevant comparator	No comparator	
Relevant endpoint measures	Yes	

Study ID: Thoratec DT Registry

Selected data from the registry was found in two independent references:

1. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy analysis of the thoratec heartmate registry, 1998 to 2005. *Circulation: Heart Failure* 2009;2(1):3-10. (Included by Neyt 2011)
2. Moazami N, Milano CA, John R, Sun B, Adamson RM, Pagani FD, et al. Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low mortality. *Ann Thorac Surg* 2013;95(2):500-5.

Project details:

Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz-Hansen

Date of review: September 2013

Study description: Producer registry (The Thoratec registry U.S. FDA producer mandated registry on LVAD HeartMate implantation)

Study name/number: No official name or number related to data analysis

Sponsor: Thoratec

Study objective: Lietz 2010: Investigate the impact of center volume at time of surgery and 1 year. Moazami 2013: Incidence and outcome of pump replacements

Study method: Prospective patient data collection from patients in the U.S. receiving a HeartMate LVAD, retrospective review of the registry data

Time frame: Lietz 2009: 1998 to 2005, Moazami 2013: 2005 to 2011

Place of study: USA Lietz 2009: 68 centers, Moazami 2013: 47 centers

Population: Patients with advanced heart failure

Variables	DT center volume size (Lietz 2009)			BTT + DT population (Moazami 2013)
	Small 1th to 4th Implant	Medium 5th – 9th Im- plant	Large 10th to 40th Implant	
N	185	83	83	1128 (BTT 490, DT 638)
Age	61 ± 11	60 ± 12	64 ± 12	59 (15 to 87)
Male	84 %	81 %	87 %	78 %
Ischemic cause of heart failure	72 %	58 %	69 %	53 %
Intravenous inotropic agents	67 %	68 %	72 %	-
ACE inhibitors or All antaginsits	64 %	61 %	61 %	-
High risk (method not mentioned)	20 %	29 %	16 %	-

Estimated 1 year survival	-	-	-	-
NYHA class	-	-	-	-
Intervention Lietz 2009: HeartMate XVE or HeartMateII, Moazami 2013: HeartMate II				
Operator learning	ND			
Co-intervention (s)	ND			
Drop-offs, withdrawals and cross over (number, reason): ND				
Outcome/Endpoints Lietz 2009: One year survival depending on experience at time of surgery Moazami 2013: Number of pump replacements , support duration on original pum				
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))				
	Judgement	Description		
Random sequence generation (selection bias)	High			
Allocation concealment (selection bias)	High			
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	No blinding		
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	No blinding		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear	The reason for selection of centers is not stated		
Selective reporting (reporting bias)	Unclear			
Other bias	-			
Summary	High	Based on study design, we have not performed any evaluation on the quality of the registry		
External validity				
Relevant patient group	Yes			
Relevant intervention	Yes, but the procedure may have been adjusted and the results may not be transferable to third generation LVAD recommended by Norwegian experts.			
Relevant comparator	-			
Relevant endpoint measures	Yes			

***Prospektive ikke kontrollerte studier publisert etter 2008
(Prospective non controlled studies published after 2008)***

Study ID: Gordon 2013	
Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, et al. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. Circulation 2013;127(6):691-702.	
Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz-Hansen Date of review: September 2013	
Study description: Study name/number: ND Sponsor: ND Study objective: Investigate infections and time to infections in a prospective manner Study method: Single arm prospective, multicenter. Time frame: 2006 to 2009 Place of study: USA, 11 centers	
Population: Patients ≥ 18 years approved to receive a VAD for either DT or BTT	
Variables	
N	150 (1 to 29 per participating centers)

Age	54 ± 13 år	
Male	84 %	
Ischemic cause of heart failure	53 %	
Intervention HeartMatell (85), HeartMateXVE (50), andre (15). , surgical procedure was conducted according to the HeartMatell instruction for use		
Operator learning	-	
Co-intervention (s)	-	
Drop-offs, withdrawals and crossover (number, reason)	2 withdrawals, 3 lost to followup	
Outome/Endpoints Adverse events, Infections, time to infection, microbiological cause of infection, Univariate analysis (assositaions with infection) The Kaplan-Meier product-limit estimate was used to explore time to first infection, the log rank test was used to compare differences among		
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	High	
Allocation concealment (selection bias)	High	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias		
Summary	High	
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Yes, but not the LVAD recommended by Norwegian experts as BTT	
Relevant comparator	No comparator	
Relevant endpoint measures	Yes	

Study ID: HeartWare CE
Wieselthaler GM, Driscoll O, Jansz P, Khaghani A, Strueber M, HVAD C, I. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. J Heart Lung Transplant 2010;29(11):1218-25. (HeartWare CE study I)
Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. J Am Coll Cardiol 2011;57(12):1375-82. (HeartWare CE study II)
Project details: Reviewed by: Vigdis Lauvrak, Helene Arentz-Hansen Date of review: September 2013
Study description: Study name/number: No official name or registration number identified Study objective: Pivotal trial, clinical data for European CE mark/approval in Australia for long term usage Study method: Two single arm prospective, multicenter studies, probably overlapping populations? Patients on continuing support were followed until 12 months (Study I) and 24 months (Study II). Median duration on LVAD support: 322 days (12 to 847 days) (Study II). Time frame: Study I: 2006 to 2007, Study II: 2006 to 2008 Place of study: 3 European and 2 Australian centers
Population

Variables	Study I	Study II
N	23	50
Age	48 ± 12,6	48,5 (20-75)
Male	87%	86 %
Ischemic cause of heart failure	30 %	40 %
Intravenous inotropic agens	100 %	-
ACE inhibotors	-	-
Destination therapy risk score.	-	INTERMACS Profile: 2: 22% 3: 70% 4: 8%
Estimated 1 year survival		Seattle Heart Failure Model (SHFM) based on base-line clinical parameters: 58 ± 4%
Estimated 2 year survival		Seattle Heart Failure Model (SHFM) based on base-line clinical parameters: 40 ± 4%
NYHA class	IV 100 %	
Intervention		
HeartWare HVAD: Device implantation through standard sternotomy using cardiopulmonary bypass.		
Operator learning	No information	
Co-intervention (s)	Standard post-operative care and individual anti-coagulation regimen according to each centers previous device practice (general guideline included unfractionated heparin and acetysalicylic acid 48 to 72 hours after implant. Once patient was stable and chest tubes were removed and gastro-intestinal functions had returned heparin was replaced by oral medication (warfarin and other))	
Drop-offs, withdrawals and cross over (number, reason)	No information	
Outome/Endpoints		
Study II: Predefined: Primary endpoint: Survival to transplant, cardiac recovery with device explant or continuing device support at 180 days. Reported: Transplantations, explantations, deaths, adverse events. Quality of life and neurocognitive evelauation at base line, 3 and 6 months of support.		
Internal validity (Risk of bias, based on Higgins 2011(ref))		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	High	
Allocation concealment (selection bias)	High	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias		
Summary	High	
External validity		
Relevant patient group	Yes	
Relevant intervention	Yes	
Relevant comparator	Only virtual comparator	
Relevant endpoint measures	Yes	

Vedlegg 5 Pågående og registrerte studier

Søk 12.08.2013 ICTRP og ClinicalTrials.gov

Søketermer: Left ventricular assist device OR Left ventricular assist system OR LVAD OR LVAS

53 unike studier 15 relevante studier- Alle er gjennomgått og eventuelle publikasjoner er oppgitt. Tabellen viser sist registrerte studier først (oversikten er ikke nødvendigvis fullstendig)

Main ID	Public Title	Population (N)	Intervention	Date of Registration	First results /completion date	Publications	Study type
NCT01879670	Partial Left Ventricular Support in Advanced Heart Failure	Patients with ischemic or dilated cardiomyopathy aged 18 to 80 years. INTERMACS level 3-6 despite optimal tolerated medical therapy (64)	CircuLite Synergy	11/06/2013	2015/ 2016	No publications	OBS
NCT01627821	Evaluation of the Jarvik 2000 Left Ventricular Assist System With Post-Auricular Connector-- Destination Therapy Study	Cardiac transplantation ineligible. NYHA Class IIIb or IV for at least 45 of past 60 days.(350)	Jarvik 2000	22/06/2012	2016	No publications	RCT J2000 VS:HMI
NCT01452802 Ongoing	Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device (LVAD) and Medical Management	NYHA Class IIIB/IV Not currently listed for heart transplantation, and not planned in next 12 months (200)	HeartMateII	12/10/2011	2015	No publications	CT
NCT01187368 Terminated	EVAHEART LVAS Bridge-to-Transplant Pivotal Study	-	-	19/08/2010	2014/2016	No publications	OBS

NCT01166347 Ongoing	A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare® Ven- tricular Assist System	Patients with advanced heart failure symptoms. In Class III or Class IV heart failure. Ineligible for transplantation (450)	HeartWare	16/07/2010	2014/2017	No publications	RCT HW:HMII
NCT01126944 Withdrawn	LVAD in Non Cardiac Transplant Candidates and Non Responders to Resynchronization	-	HeartMate II	18/05/2010	2013	No publications	RCT
NCT00983190 Completed	BeneMACS Study:HeartMate 2 (HM2)Left Ven- tricular Assist Device (LVAD) Survival in Non Transplant Patients is Equal/Better Than Results in Medical Literature	Patients with advanced heart failure symptoms (Class IIIB or IV) Ineligible for transplantation (10)	HeartMate II	22/09/2009	2013	No publications?	Cohort
NCT00751972 Ongoing	Evaluation of the HeartWare Left Ventricular Assist Device for the Treatment of Advanced Heart Failure	BTT	HeartWare ADVANCE	10/09/2008	2010/2015	Aaronsen 2012 ID 596 Only 6 months data so far	OBS
AC- TRN1260800043835 8 Terminated?	Baseline Results and Cost-effectiveness Study - VentrAssist left ventricular assist device		VentraAssist BRACE	29/08/2008		No publications	OBS
NCT00710567 Terminated	Evaluation of the Safety and Effectiveness of the DuraHeart™ LVAS	BTT (60)	DuraHeart	02/07/2008	2012/2015	No publication	OBS
NCT00490347 Terminated	VentrAssist™ LVAD as a Bridge to Cardiac Transplantation - Feasibility Trial		VentrAssist	20/06/2007	2007	No publications	OBS
NCT00490321 Ter-	VentrAssist™ LVAD for the Treatment of Ad-		VentrAssist	20/06/2007	2012	No publications	RCT

minated	vanced Heart Failure - Destination Therapy						
NCT00483197 Terminated	VentrAssist™ LVAD as a Bridge to Cardiac Transplantation - Pivotal Trial		VentrAssist	04/06/2007	2009	No publications	OBS
NCT00121472 Completed	Thoratec HeartMate II Left Ventricular Assist System (LVAS) for Bridge to Cardiac Transplantation		HeartMate II:HeartMate XVE	12/07/2005	2010	Miller 2007 Russel 2009 Pagani 2009	RCT
NCT00121485 Completed	Thoratec HeartMate II Left Ventricular Assist System (LVAS) for Destination Therapy		HeartMate II:HeartMate XVE	12/07/2005	2009	Slaughter 2009 Rogers 2010 Park 2012	RCT

Vedlegg 6 Ekskluderte referanser

(Clinical effectiveness, safety and costs -Excluded titles based on full text examination)

Abbreviations:

BTT: Bridge To Transplantation

BTR: Bridge To Recovery

BD: Bridge to Decision

CT: Controlled Trial (any prospectively (data collection and analysis are prospectively planned) planned trial with a control group)

CS: Cohorte Study (retrospective analysis of patient data)

DT: Destination Therapy

HTA: Health Technology assessment

LVAD: Left Ventricular Assist Device

MCS: Mechanically Circulatory Support

PS: Patient Series (might include retrospective analysis of single center registry data (prospectively collected data), and small cohortes)

RCT: Randomized Controlled Trial

RegS: Registry Study (Multiple centers with a predefined protocols)

R: Retrospective

SR: Systematic Review

VAD: Ventricular Assist Device

Reasons for exclusion:

R < 100 = Retrospective analysis of data from less than 100 patients (may include single center registry data)

No relevant outcomes = Predefined outcomes relevant for DT could not be extracted, either as such outcomes were not reported by the study, not reported for one year or more, or could not be separated from outcomes of patients not on LVAD

Only post transplantation = Long term outcomes (one year or more) only reported after heart transplantation

Only post weaning = Long term outcomes (one year or more) only reported after weaning of LVAD for recovery (not transplantation)

Other reasons (as stated)

Reference	Number of participants (type of study)	Type of implant	Reason for exclusion
1. HeartMate II (Thoratec Corp.) Left Ventricular Assist Device (LVAD) for destination therapy in adult patients with chronic heart failure. 2010.	(HTA-report)	HMI	From Hayes USA, not public available
2. Ventricular Assist Devices (VADs) in children and adolescents with chronic, end-stage heart	(HTA-report)	Not stated	From Hayes USA, not public available

	failure. 2010.			ble
3.	Alba AC, McDonald M, Rao V, Ross HJ, Delgado DH. The effect of ventricular assist devices on long-term post-transplant outcomes: a systematic review of observational studies. <i>European Journal of Heart Failure</i> 2011;13(7):785-95.	(SR)	Any LVAD	Only BTT and post-transplantation
4.	Aggarwal A, Raghuvir R, Eryazici P, MacAluso G, Sharma P, Blair C, et al. The development of aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device-supported patients. <i>Ann Thorac Surg</i> 2013;95(2):493-8.	79 (PS 69DT)	HMII	R<100
5.	Alba AC, Alba LF, Delgado DH, Rao V, Ross HJ, Goeree R. Cost-effectiveness of ventricular assist device therapy as a bridge to transplant in comparison to non-bridged cardiac recipients. <i>Circulation</i> 2013; epub.	(Cost)	HMII	Only BTT
6.	Adamson RM, Dembitsky WP, Baradarian S, Chammas J, Jaski B, Hoagland P, et al. HeartMate left ventricular assist system exchange: results and technical considerations. <i>ASAIO J</i> 2009;55(6):598-601.	19 (PS all patients receiving LVAD)	HMII	R < 100
7.	Adamson RM, Stahovich M, Chilcott S, Baradarian S, Chammas J, Jaski B, et al. Clinical strategies and outcomes in advanced heart failure patients older than 70 years of age receiving the HeartMate II left ventricular assist device: a community hospital experience. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011;57(25):2487-95.	55 (PS all patients receiving LVAD)	HMII	R < 100
8.	Allen JG, Weiss ES, Schaffer JM, Patel ND, Ullrich SL, Russell SD, et al. Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2010;29(3):278-85.	30 (PS all patients receiving LVAD)	HMXVE/HMII	R < 100
9.	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-). Continuous flow ventricular assist devices for bridge to transplantation. 2008.	17 studies (HTA-report)	Any LVAD	Outdated, Search september 2008
10.	Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, Goldstone AB, Fairman AS, Hiesinger W, et al. Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2013;43(2):379-82.	24/442 (Cohort)		R
11.	Backes D, Van den Bergh WM, Van Duijn AL, Lahpor JR, van DD, Slooter AJC. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2012;42(4):612-20.	26 studies(SR)	Any LVAD	Not one of our predefined questions
12.	Baumwol J, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P, et al. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011;30(8):888-95.	40 (PS: patients receiving LVAD as BTT (33) or DT (7))	VentrAssist and HeartWare	R < 100
13.	Birks EJ, George RS, Firouzi A, Wright G, Bahrami T, Yacoub MH, et al. Long-term outcomes of patients bridged to recovery versus patients bridged to transplantation. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2012;144(1):190-6.	92 (PS: sub-population of 195 patients receiving LVAD as intention to	Various devices	R- single trust (centre?) Only post transplant and post weaning

		BTT, transplanted 52, weaned for recovery 40)		
14.	Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, Torre-Amione G, Wittstein I, Dec GW, et al. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. <i>J Card Fail</i> 2012;18(10):755-61.	348 Recent onset cardiomyopathy (RegS). 14 LVAD	Not stated	R < 100 for LVAD
15.	Bogaev RC, Pamboukian SV, Moore SA, Chen L, John R, Boyle AJ, et al. Comparison of outcomes in women versus men using a continuous-flow left ventricular assist device as a bridge to transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011;30(5):515-22.	465 (Cohort)	HMII	R
16.	Borgi J, Tsiouris A, Hodari A, Cogan CM, Paone G, Morgan JA. Significance of postoperative acute renal failure after continuous-flow left ventricular assist device implantation. <i>Ann Thorac Surg</i> 2013;95(1):163-9.	100	HMII and HW	R = 100, no relevant outcomes
17.	Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, et al. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011;30(4):402-7.	101 (PS at three centers, BTT or DT)	VentrAssist and HMII	R
18.	Brenyo A, Rao M, Koneru S, Hallinan W, Shah S, Massey HT, et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> 2012;23(5):515-20.	61	HMII and Jarvik	R < 100
19.	Brouwers C, Denollet J, de JN, Caliskan K, Kealy J, Pedersen SS. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: A systematic review and recommendations for clinical research and practice. <i>Circulation: Heart Failure</i> 2011;4(6):714-23.	(SR)		Only patient reported outcomes, all relevant studies covered covered by Neyt 2011
20.	Cantillon DJ, Tarakji KG, Kumbhani DJ, Smedira NG, Starling RC, Wilkoff BL. Improved survival among ventricular assist device recipients with a concomitant implantable cardioverter-defibrillator. <i>Heart Rhythm</i> 2010;7(4):466-71.	478 VAD (PS patients receiving any type of VAD, 414 LVAD)	Not stated	R- single centre, no relevant outcomes
21.	Cevik C, Madonna R, Frandah W, Islam E, Islam S, Nugent K. Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: a narrative review of case reports and case series. <i>Clin Cardiol</i> 2013;36(4):190-200. (Authorship Islam first author in online publication?)	22 case series, 10 case reports ("SR")	Any LVAD	No long term results reported
22.	Coyle LA, Martin MM, Kurien S, Graham JD, Gallagher C, Silver MA, et al. Destination therapy: safety and feasibility of national and international travel. <i>ASAIO J</i> 2008;54(2):172-6.	15 (PS)		Prospective, but not a relevant question
23.	Coyle LA, Ising MS, Gallagher C, Bhat G, Kurien S, Sobieski MA, et al. Destination therapy: one-year outcomes in patients with a body mass index greater than 30. <i>Artif Organs</i> 2010;34(2):93-7.	58 (PS)	HMXVE or HMII	R < 100
24.	Dell'Aquila AM, Schneider SR, Schlarb D, Redwan B, Sindermann JR, Ellger B, et al. Initial clinical experience with the HeartWare left	50 BTT (PS patients receiving LVAD)	HW	R < 100, no relevant outcomes

	ventricular assist system: a single-center report. <i>Ann Thorac Surg</i> 2013;95(1):170-7.	(as BTT?, 9 urgent)		
25.	El-Hamamsy I, Jacques F, Perrault LP, Bouchard D, Demers P, White M, et al. Results following implantation of mechanical circulatory support systems: the Montreal Heart Institute experience. <i>Can J Cardiol</i> 2009;25(2):107-10.			Full text versions not received
26.	Elhenawy AM, Algarni KD, Rodger M, Maciver J, Maganti M, Cusimano RJ, et al. Mechanical circulatory support as a bridge to transplant candidacy. <i>J Card Surg</i> 2011;26(5):542-7.			Full text versions not received
27.	Ensor CR, Paciullo CA, Cahoon WD, Jr., Nolan PE, Jr. Pharmacotherapy for mechanical circulatory support: a comprehensive review. <i>Ann Pharmacother</i> 2011;45(1):60-77.	SR	Any	Questions related to optimal pharmacotherapy were not predefined by us Search July 2010
28.	Esmore DS, Kaye D, Salamonsen R, Buckland M, Begg JR, Negri J, et al. Initial clinical experience with the VentrAssist left ventricular assist device: the pilot trial. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2008;27(5):479-85	9 (PS)	VentrAssist	Small prospective pilot study of, LVAD type no longer available
29.	Forest SJ, Bello R, Friedmann P, Casazza D, Nucci C, Shin JJ, et al. Readmissions after ventricular assist device: etiologies, patterns, and days out of hospital. <i>Ann Thorac Surg</i> 2013;95(4):1276-81.	92 (PS)	HMII (58) and HW and VentrAssist	R < 100
30.	Forni A, Faggian G, Chiominto B, Innocente F, Ferrara A, Iafrancesco M, et al. Emergency use of wearable left ventricular assist devices in patients not eligible for heart transplantation. <i>Transplant Proc</i> 2008;40(6):1993-5	62 (LVAD 7) (PS)	HMII and Novacor	R < 100, no relevant outcomes
31.	Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Bhama JK, Bermudez CA, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2010;29(9):981-8.	163 (PS patients receiving LVAD (72%) or BVAD 28 %)		R < 100 on LVAD
32.	Goehler A, Geisler BP, Manne JM, Jahn B, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P, et al. Decision-analytic models to simulate health outcomes and costs in heart failure: A systematic review. <i>Pharmacoeconomics</i> 2011;29(9):753-69.	SR	1 model for LVAD BTT	Only BTT from 2007
33.	Granfeldt H, Peterzen B, Hubbert L, Jansson K, Ahn H. A single center experience with the HeartMate II left ventricular assist device (LVAD). <i>Scand Cardiovasc J</i> 2009;43(6):360-5.	11 (PS patients receiving HMII)	HMII	Prospective, but no relevant outcomes
34.	Griffith K, Jenkins E, Pagani FD. First American experience with the Terumo DuraHeart left ventricular assist system. <i>Perfusion</i> 2009;24(2):83-9.	6 (First six patients of American safety and efficacy trial)	DuraHeart	Prospective, but no relevant outcomes

35. Hallas C, Banner NR, Wray J. A qualitative study of the psychological experience of patients during and after mechanical cardiac support. <i>J Cardiovasc Nurs</i> 2009;24(1):31-9.	24 (Qualitative interview of patients receiving LVAD, 11 responders, mean time for interview 11 months)		No relevant outcomes, inspected for ethics
36. Hasin T, Marmor Y, Kremers W, Topilsky Y, Severson CJ, Schirger JA, et al. Readmissions after implantation of axial flow left ventricular assist device. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;61(2):153-63.	115 (Cohorte)	HMI or HMII	R, Only outcome readmission
37. Hernandez AF, Shea AM, Milano CA, Rogers JG, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries. <i>JAMA</i> 2008;300(20):2398-406.	3000 (RegS)	All use of VAD	Short term and long term indication not possible to sort out which
38. Hutchinson J, Scott DA, Clegg AJ, Loveman E, Royle P, Bryant J, et al. Cost-effectiveness of left ventricular-assist devices in end-stage heart failure. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 2008;6(2):175-85.	18 studies (SR and Cos)		Outdated, Search from 2004
39. Jennings DL, Jones MC, Lanfear DE. Assessment of the heart failure pharmacotherapy of patients with continuous flow left-ventricular assist devices. <i>Int J Artif Organs</i> 2012;35(3):177-9.	28 (PS)	HMII	R< 100
40. John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Miller L, Joyce L, et al. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2008;136(5):1318-23.	45 (PS)	HMII	Prospective, no relevant outcomes
41. Kamdar F, John R, Eckman P, Colvin-Adams M, Shumway SJ, Liao K. Postcardiac transplant survival in the current era in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2013;145(2):575-81.	167 (PS)		R single center, no relevant outcomes, only post transplantation
42. Kashiwa K, Nishimura T, Kubo H, Tamai H, Baba A, Ono M, et al. Study of device malfunctions in patients with implantable ventricular assist devices living at home. <i>Journal of Artificial Organs</i> 2010;13(3):134-8.	9 (?)		Full text version not received
43. Kilic A, Sultan I, Yuh DD, Shah AS, Baumgartner WA, Cameron DE, et al. Ventricular assist device implantation in the elderly: nationwide outcomes in the United States. <i>J Card Surg</i> 2013;28(2):183-9.	4259 (RegS)	All VAD	- no relevant outcomes (only short term)
44. Kitko LA, Hupcey JE, Gilchrist JH, Boehmer JP. Caring for a spouse with end-stage heart failure through implantation of a left ventricular assist device as destination therapy. <i>Heart Lung</i> 2013;42(3):195-201.	Qualitative	-	-no relevant outcomes, inspected for ethics
45. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Kukucka M, Vierecke J, Lehmkuhl HB, et al. Mechanical circulatory support-results, developments and trends. <i>Journal of Cardiovascular</i>	1455 (cohort)	Variabel	R, review of single center results

	Translational Research 2011;4(3):332-9.			
46.	Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2010;37(2):357-61.	571 (RegS) BTT (73%, DT 21%, BTR 6%)	HMII	R, no relevant outcomes (only short term)
47.	Long JW, Healy AH, Rasmusson BY, Cowley CG, Nelson KE, Kfoury AG, et al. Improving outcomes with long-term "destination" therapy using left ventricular assist devices. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2008 1360;135(6):1353-60.	23 (PS)	HMXVE	R < 100
48.	Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, et al. Which factors predict the recovery of natural heart function after insertion of a left ventricular assist system? <i>J Heart Lung Transplant</i> 2008;27(8):869-74.	87 (PS)	Toyobo and Novacor	R < 100, no relevant outcomes
49.	Mazzucotelli JP, Leprince P, Litzler PY, Vincentelli A, Le GA, Kirsch M, et al. Results of mechanical circulatory support in France. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2011;40(3):e112-e117.	520 (Cohort)	Various MCS	R
50.	McDiarmid A, Gordon B, Wrightson N, Robinson-Smith N, Pillay T, Parry G, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and exercise-related effects of the HeartWare left ventricular assist device in advanced heart failure. <i>Congestive Heart Failure</i> 2013;19(1):11-5.	46 (PS, BTT or BD)	HW	R < 100
51.	McIntosh H, Myles S. The clinical and cost effectiveness of long-term ventricular assist devices (VADs) as a bridge-to-transplant in adults. 2011.	Early warning		Only BTT covered by included HTA-report
52.	Menon AK, Gotzenich A, Sassmannshausen H, Haushofer M, Autschbach R, Spillner JW. Low stroke rate and few thrombo-embolic events after HeartMate II implantation under mild anticoagulation. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2012 323;42(2):319-23.	40 (PS)	HMII	R < 100, no relevant outcomes
53.	Meyer AL, Kugler C, Malehsa D, Haverich A, Strueber M. Patient satisfaction with the external equipment of implantable left ventricular assist devices. <i>Artif Organs</i> 2010;34(9):721-5.	27 (PS)	HMII and HW	R < 100, no relevant outcomes, time of measurement not reported
54.	Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Haverich A, Strueber M. Implantation of rotary blood pumps into 115 patients: a single-centre experience. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2013;43(6):1233-6.	115 (PS, BTT and DT)	HMII and HW	R, no relevant outcomes
55.	Meyns BP, Simon A, Klotz S, Wittwer T, Schlensak C, Rega F, et al. Clinical benefits of partial circulatory support in New York Heart Association Class IIIB and Early Class IV patients. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2011;39(5):693-8.		Circulite Synergy NCT00878527	Prospective, but no relevant outcomes, only short term
56.	Morgan JA, Paone G, Nemej HW, Henry SE, Gerlach B, Williams CT, et al. Non-cardiac surgery in patients on long-term left ventricular assist device support. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2012;31(7):757-63.	86 (PS)	HMII	R < 100

57. Morgan JA, Paone G, Neme HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. J Heart Lung Transplant 2013;32(4):398-403.	122 (PS, 54 DT)	HMI	R, no relevant outcomes, only short term
58. Morgan JA, Paone G, Neme HW, Henry SE, Patel R, Vavra J, et al. Gastrointestinal bleeding with the HeartMate II left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 2012;31(7):715-8.			
59. Moreno SG, Novielli N, Cooper NJ. Cost-effectiveness of the implantable HeartMate II left ventricular assist device for patients awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2012;31(5):450-8.	Costeffectiveness BTT		Costeffectiveness BTT
60. Morshuis M, El-Banayosy A, Arusoglu L, Koerfer R, Hetzer R, Wieselthaler G, et al. European experience of DuraHeart magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system. Eur J Cardiothorac Surg 2009 1027;35(6):1020-7.	68 (BTT)	Duraheart CE mark study (33) and post CE mark study (35)	Prospective, but no relevant outcomes, only short term
61. Mulloy DP, Bhamidipati CM, Stone ML, Ailawadi G, Kron IL, Kern JA. Orthotopic heart transplant versus left ventricular assist device: a national comparison of cost and survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2013 573;145(2):566-73.	6414 LVAD (BTT compared to transplantation HT 9000)		BTT, no relevant outcomes, only in hospital costs
62. Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Selzman CH, Taylor DO, et al. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2011;30(8):854-61.	8577 (RegS, BTT)	Various	No relevant outcomes, Only post transplant
63. Overgaard D, Grufstedt KH, Egerod I. Life in transition: a qualitative study of the illness experience and vocational adjustment of patients with left ventricular assist device. J Cardiovasc Nurs 2012;27(5):394-402	10 (Qualitative BTT)	HMXVE and HMI	Qualitative BTT, no relevant outcomes, inspected for ethics
64. Ozbaran M, Yagdi T, Engin C, Nalbantgil S, Ayik F, Oguz E, et al. New circulatory support system: heartware. Transplant Proc 2012;44(6):1726-8.	10 (PS9)	HW	R < 100
65. Pak SW, Uriel N, Takayama H, Cappleman S, Song R, Colombo PC, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant 2010;29(10):1172-6.	130 (PS)	HMXVE and HMI	R
66. Pamboukian SV, Tallaj JA, Brown RN, Holman WL, Blood M, George JF, et al. Improvement in 2-year survival for ventricular assist device patients after implementation of an intensive surveillance protocol. J Heart Lung Transplant 2011;30(8):879-87.	76 (PS DT)	HMXVE (55) and other	R < 100
67. Pamboukian SV, Tallaj JA, Brown RN, Nielsen T, George JF, Kirklin JK, et al. Comparison of observed survival after ventricular assist device placement versus predicted survival without assist device using the Seattle heart failure	81 (PS BTT, DT, BD and BTR)	HMVE/ XVE (34), and other	R < 100

	model. ASAIO J 2012;58(2):93-7.			
68.	Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. <i>Ann Thorac Surg</i> 2008 832;86(3):832-40.	77 (PS)	HMXVE and HMII	R < 100, no relevant outcomes
69.	Petrucci RJ, Rogers JG, Blue L, Gallagher C, Russell SD, Dordunoo D, et al. Neurocognitive function in destination therapy patients receiving continuous-flow vs pulsatile-flow left ventricular assist device support. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2012;31(1):27-36	RCT and PS		Not a relevant outcome
70.	Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Mohite P, Hards R, Krueger H, et al. Clinical experience with HeartWare left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. <i>Ann Thorac Surg</i> 2012;93(3):810-5.	34 (PS)		R < 100, no relevant outcomes
71.	Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. <i>J Card Surg</i> 2008;23(3):185-94.	1026 (RegS)	All VAD including Berlin Heart (620)	Long term survival only for post transplantation
72.	Potapov EV, Kaufmann F, Stepanenko A, Henning E, Vierecke J, Low A, et al. Pump exchange for cable damage in patients supported with HeartMate II left ventricular assist device. <i>ASAIO J</i> 2012;58(6):578-82	161 (PS)	HMII	R
73.	Potapov EV, Stepanenko A, Kaufmann F, Henning E, Vierecke J, Lehmkuhl E, et al. Thrombosis and cable damage in the HeartWare pump: clinical decisions and surgical technique. <i>ASAIO J</i> 2013;59(1):37-40.	225 (PS)	HW	R, no relevant outcomes
74.	Rajagopal K, Daneshmand MA, Patel CB, Ganapathi AM, Schechter MA, Rogers JG, et al. Natural history and clinical effect of aortic valve regurgitation after left ventricular assist device implantation. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2013;145(5):1373-9.	187 (?)	HMXVE(33), HMII(139)	R
75.	Rossi M, Serraino GF, Jiritano F, Renzulli A. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? <i>Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</i> 2012;15(4):733-40.	17 studies (SR)	Any LVAD	No relevant outcomes/not a pre-defined question
76.	Rector TS Use of Left Ventricular Assist Devices as Destination Therapy in End-Stage Congestive Heart Failure: A Systematic Review. VA-ESP Project #09-009; 2012.	3 studies (HTA-report with SR)	Only HMII	Only HMII
77.	Refaat MM, Tanaka T, Kormos RL, McNamara D, Teuteberg J, Winowich S, et al. Survival benefit of implantable cardioverter-defibrillators in left ventricular assist device-supported heart failure patients. <i>J Card Fail</i> 2012;18(2):140-5.	144 (PS BTT)	All VAD, 85 LVAD	R < 100
78.	Saeed D, Arusoglu L, Gazzoli F, Hetzer R, Morshius M, Aloni A, et al. Results of the European clinical trial of Arrow CorAide left ventricular assist system. <i>Artif Organs</i> 2013;37(2):121-7.	21 (PS)	Arrow Core, The LVAD is withdrawn due to results of this pivotal trial, commented on and cited	Prospective, but no relevant outcome, only short time

79. Sakaguchi T, Matsumiya G, Yoshioka D, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, et al. DuraHeart Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. <i>Circ J</i> 2013	23 (PS BTT (?))	DuraHeart	R < 100
80. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Dunkler D, Schima H, Rajek A, et al. Renal function after implantation of continuous versus pulsatile flow left ventricular assist devices. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2008;27(5):469-73.	63		R < 100, no relevant outcomes
81. Sas G, Boothroyd LJ, Guertin JR, Lambert LJ, Morin JE, Chakor H, et al. Evaluation of the evidence on the HeartMate II and HeartWare ventricular assist devices for the treatment of chronic end-stage heart failure (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2012;(2)	14 studies (HTA report with SR)	Only HMII 13 studies and HW 1 study	Only HMII and HW
82. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, Shah AS, et al. Evaluation of risk indices in continuous-flow left ventricular assist device patients. <i>Ann Thorac Surg</i> 2009;88(6):1889-96.	86 (PS)	HMII	R < 100
83. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, Patel ND, Russell SD, et al. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011;30(2):164-74.	86 (PS)	HMII	R < 100
84. Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, et al. Bleeding complications and blood product utilization with left ventricular assist device implantation. <i>Ann Thorac Surg</i> 2011;91(3):740-7.	86 (PS)	HMII	R < 100
85. Schlensak C, Benk C, Siepe M, Heilmann C, Beyersdorf F. Clinical experience with the ventrassist left ventricular assist device. <i>Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Supplement</i> 2010;58(SUPPL. 2):S198-S201	412 (RegS ? BTT)	VentrAssist	Prospective ?, no relevant outcomes only post transplantation
86. Schweiger M, Stepanenko A, Vierecke J, Drews T, Potapov E, Hetzer R, et al. Preexisting mitral valve prosthesis in patients undergoing left ventricular assist device implantation. <i>Artif Organs</i> 2012;36(1):49-53.	18 (PS)		R < 100
87. Sharma V, Deo SV, Stulak JM, Durham LA, III, Daly RC, Park SJ, et al. Driveline infections in left ventricular assist devices: implications for destination therapy. <i>Ann Thorac Surg</i> 2012;94(5):1381-6.	143 (PS BTT and DT)	HMII	R
88. Smedira NG, Hoercher KJ, Lima B, Mountis MM, Starling RC, Thuita L, et al. Unplanned hospital readmissions after heartmate II implantation. Frequency, risk factors, and impact on resource use and survival. <i>JACC: Heart Failure</i> 2013;1(1):31-9.	375 (PS BTT)	HMII	No relevant outcomes
89. Smedira NG, Hoercher KJ, Yoon DY, Rajeswaran J, Klingman L, Starling RC, et al. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 1305;139(5):1295-305.	375 (PS development of a risk model)	Variable including extracorporeal	R
90. Soderlund KA, Chivukula RR, Russell SD,	29 (PS)	HMII	R < 100

Conte JV, Mudd JO, Halushka MK. Prognostic value of left ventricular apical tissue removed for HeartMate II left ventricular assist device placement. Cardiovascular Pathology 2009;18(4):217-22.			
91. Soleimani B, Haouzi A, Manoskey A, Stephenson ER, El-Banayosy A, Pae WE. Development of aortic insufficiency in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices. ASAIO J 2012;58(4):326-9.	66 (PS)	HMII (58) and HW	R < 100
92. Sorensen EN, Pierson RN, III, Feller ED, Griffith BP. University of Maryland surgical experience with the Jarvik 2000 axial flow ventricular assist device. Ann Thorac Surg 2012;93(1):133-40.	65 (PS BTT)	Jarvik (35) and HMII (30)	Prospective (?), but no relevant outcomes
93. Spiliopoulos K, Giamouzis G, Karayannis G, Karangelis D, Koutsias S, Kalogeropoulos A, et al. Current status of mechanical circulatory support: a systematic review. Cardiology Research and Practice 2012;2012:574198.			Not a systematic review, but a comprehensive review on the technology
94. Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkühl HB, Dandel M, Siniawski H, et al. Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: a single-center experience. J Heart Lung Transplant 2010;29(1):61-5.	31 (PS DT)		R < 100
95. Stulak JM, Cowger J, Haft JW, Romano MA, Aaronson KD, Pagani FD. Device exchange after primary left ventricular assist device implantation: indications and outcomes. Ann Thorac Surg 2013 1267;95(4):1262-7.	45 (PS device exchange BTT)	Variable	R<100
96. Toda K, Yonemoto Y, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, Nakatani T, et al. Risk analysis of bloodstream infection during long-term left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg 2012;94(5):1387-93.	109 (PS BTT)	97 paracorporeal + variable implantable	R
97. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. Circulation: Heart Failure 2011;4(3):266-75.	83 (PS BTT or DT)	HMII	R < 100
98. Tsiouris A, Brewer RJ, Borgi J, Nemeh H, Paone G, Morgan JA. Continuous-flow left ventricular assist device implantation as a bridge to transplantation or destination therapy: Racial disparities in outcomes. J Heart Lung Transplant 2013;32(3):299-304.	88 (PS BTT or DT)	HMII or HW	R < 100
99. Tsiouris A, Borgi J, Karam J, Nemeh HW, Paone G, Brewer RJ, et al. Ischemic versus nonischemic dilated cardiomyopathy: the implications of heart failure etiology on left ventricular assist device outcomes. ASAIO J 2013;59(2):130-5.			
100. White CW, Chelvanathan A, Zieroth S, Cordova-Perez F, Menkis AH, Freed DH. Can Long-Term Ventricular Assist Devices Be Safely Implanted in Low-Volume Non-Heart Transplant Centres? Can J Cardiol 2012	73 (PS BTT)	Various	R<100, no relevant outcomes
101. Weiss RM, Kerber RE, Goerbig-Campbell JL, Davis MK, Cabuay BM, Ashrith G, et al. The impact of prolonged rotary ventricular assist	19 (PS BTT)	HMII	R < 100, no relevant outcomes

device support upon ventricular geometry and flow kinetics. J Am Soc Echocardiogr 2011;24(2):149-56.			
102. Westaby S, Siegenthaler M, Beyersdorf F, Massetti M, Pepper J, Khayat A, et al. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(2):350-6.	46 (DT)	Jarvik	R < 100
103. White CW, Chelvanathan A, Zieroth S, Cordova-Perez F, Menkis AH, Freed DH. Can Long-Term Ventricula assist devices Be Safely Implanted in Low-Volume Non-Heart Transplant Centres? Can J Cardiol 2012;	73 (PS)		R<100
104. Williams ML, Trivedi JR, McCants KC, Prabhu SD, Birks EJ, Oliver L, et al. Heart transplant vs left ventricular assist device in heart transplant-eligible patients. Ann Thorac Surg 1333;91(5):1330-3.	43 (PS BTT)	HMII?	R < 100, only post transplantation and hospital cost
105. Wu L, Weng YG, Dong NG, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, et al. Outcomes of HeartWare Ventricular Assist System support in 141 patients: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg 2013;44(1):139-45.	141 (PS BTT or DT)	HW	R
106. Yagdi T, Oguz E, Engin C, Engin Y, Nalbantgil S, Zoghi M, et al. Changing face of heart failure surgery. Transplant Proc 2012;44(6):1729-31.	159 (PS BTT)	HW	R
107. Zahr F, Genovese E, Mathier M, Shullo M, Lockard K, Zomak R, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. Ann Thorac Surg 2011;92(4):1420-6.	169 (PS BTT)	Any MCS?	R, no relevant outcome, only posttransplantation or 6 months

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 978-82-8121-640-2 ISSN 1890-1298

nr 14-2013



kunnskapssenteret

lavere enn i 2008, men fremdeles høye. Det er usikkerhet knyttet til internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser. Det foreligger ikke en norsk kostnadseffektivitetsanalyse. •Et tilbud om LVAD som varig behandling, men også ikke å tilby LVAD som varig behandling, gir etiske utfordringer.