

# Health Technology Assessment



## HTA-rapport Klafförsett stentgraft

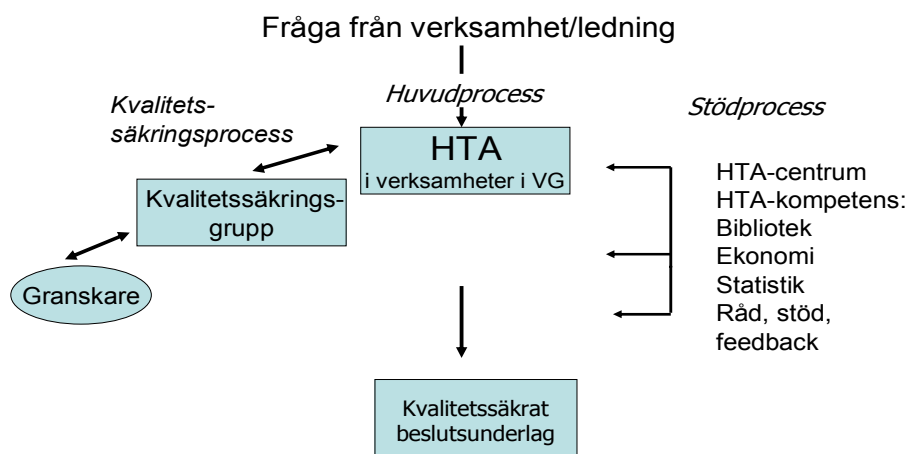
# HTA-centrum



## Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader



Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum

## Innehållsförteckning

VAD ÄR HTA? .....	1
INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	2
UTLÅTANDE OCH SAMMANFATTANDE BEDÖMNING FRÅN KVALITETSSÄKRINGSGRUPPEN....	3
PROJEKTETS NAMN OCH DELTAGARE .....	5
AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD.....	6
AKTUELL TEKNOLOGI.....	7
EVIDENSPRÖVNING.....	8
ETISKA ASPEKTER.....	9
ORGANISATIONEN .....	10
EKONOMI.....	10
OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR .....	11
SAMMANFATTNING .....	12
BILAGOR.....	13

# Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

## Klafförsett stentgraft

HTA-kvalitetssäkringsgruppen i Västra Götalandsregionen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i VGR. Yttrande skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin. Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av Barbro Westberg, verksamhetschef medicinkliniken SU/Östra. Projektet har pågått under perioden 2009-03-03 – 2009-06-10

HTA-rapporten har skrivits av en arbetsgrupp bestående av: Peter Eriksson (samordningsansvarig), överläkare, Mikael Dellborg, professor, överläkare och Karl Swedberg, professor överläkare, samtliga vid medicinkliniken SU/Östra.

Resurspersoner från HTA-centrum har varit Lennart Jivegård, universitetslektor överläkare och Christina Bergh, professor överläkare och från Medicinska biblioteket Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie och Eva Alopaeus, bibliotekschef.

Granskning: Rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Peter Johansson, hematolog, Med dr, NU-sjukvården

Inklusion av artiklar, granskning och slutsatser av granskningen har diskuterats vid sammanlagt tre möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett förslag till utlåtande har tagits fram i HTA-centrum och diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-06-10

Frågeställning: Är klafförsett stent likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi vid dysfungerande homograft i subpulmonell kammare avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

### PICO

- P = Vuxna patienter som opererats för hjärtfel och har dysfungerande homograft i subpulmonell kammare
- I = Klafförsedd stentgraft för perkutan insättning
- C = Byte av homograft med öppen kirurgi
- O = Primär utfallsvariabel: Överlevnad  
Sekundära utfallsvariabler: Antal öppna reoperationer (under livsförloppen)  
Procedurrelaterade komplikationer  
Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerat instrument  
RVEDD (right ventricular end diastolic diameter)  
RVI (right ventricular index som anges i ml/m<sup>2</sup>)  
Regurgitationsfraktion (% , mätt vid hjärt MRI)

### **Resultatet av HTA-processen:**

Metod och målgrupp: Behandlingen avser patienter med medfödd hjärtsjukdom ("blue babies") som tidigare är opererade med öppen kirurgi där en graft med klaff samt lungartär från avliden satts in mellan högerkammare och lungartären. Patienterna har under barnatiden vanligen genomgått 2-3 öppna thoraxkirurgiska ingrepp, dessa homografter har en begränsad överlevnad på ca 7-10 år. Den aktuella nya tekniken avses ersätta öppen reoperation. Metoden innebär perkutant (minimalinvasivt) insättande av en klafförsedd stentgraft (Melody, tillverkare Medtronic) i lungartärsposition. Perkutant förs stentgraften in till önskat läge där stentet levereras. Antalet patienter i Västra Götalandsregionen beräknas vara 50 med ett årligt behov av utbyte av homograft på tre till fem årligen.

### Evidensläge för studerade effektvariabler:

Efter sökning samt bortsortering av abstracts skickades 13 artiklar för fulltextgranskning till HTA-gruppen. Av dessa exkluderades sex (dubbelpublikationer) artiklar. Sex artiklar (samtliga från samma forskningsgrupp) inkluderades och utgör basen för HTA-rapporten medan den sjunde, en publikation från NICE, har kommenterats men ej granskats. Två av de inkluderade artiklarna, med någon form av jämförelse med öppen kirurgi, granskades enligt granskningsmall och båda bedömdes ha lågt bevisvärde. Övriga fyra artiklar granskades avseende komplikationer. Publicerad HTA rapport från NICE inkluderade enbart två fallserier och två fallbeskrivningar och tillför inte något ytterligare. Direkt

jämförande studier avseende hemodynamik och livskvalitet, mätt med validerat instrument, saknas.

#### Studerade effektvariabler:

##### Direkt patientnytta:

*Mortalitet/överlevnad* är studerat i två artiklar: ett peroperativt dödsfall bland 104 öppet kirurgiskt behandlade, inga dödsfall hos 70 stentgraftsbehandlade patienter. Båda studierna bedöms ha lågt bevisvärde. Det vetenskapliga stödet är otillräckligt avseende frågan om klafförsett stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi.

*Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerat instrument* Inga studier funna. Vetenskapligt underlag saknas avseende om klafförsett stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi.

##### Övriga effektvariabler:

*RVI (right ventricular index, ml/m<sup>2</sup>, = höger kammars slutdiastoliska volym, indexerat för kroppsytan)* Minskar efter öppen kirurgi från 151±49 till 97±32% (n= 25, p< 0,0001) och efter klaffstentgraft från 106±27 till 89±25% (n=11, p < 0,002). Studien har lågt bevisvärde. Patientgrupper ej jämförbara. Det vetenskapliga stödet är otillräckligt avseende frågan om klafförsett stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi

*Regurgitationsfraktion (läckage tillbaka in i hjärtat från lungartären), % mätt vid hjärt MRI* . Öppen kirurgi minskar regurgitationen: 43±8% till 9±11% (n= 25, p<0,0001), klaffstentgraft: 34±13% till 5±9% (n= 11, p<0,0001). Studien har lågt bevisvärde. Patientgrupper ej jämförbara. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende om klafförsett stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi.

##### Biverkningar:

*Öppen reoperation efter stentgraftsinsättning* är redovisat i en studie (utan jämförelse med öppen kirurgi). Den inkluderande 155 konsekutiva patienter och anges till 7, 14, 16 respektive 30% efter respektive 10, 30, 50 och 70 månader

*Allvarliga peroperativa komplikationer* är redovisat i en studie (utan jämförelse med öppen kirurgi) där man funnit sex (3,9%) akuta operationer på 152 konsekutiva klaffstentgraftsinsättningar

*Stentfrakturer (bristningar i metallnätet)* har studerats i en studie (jämförelse med öppen kirurgi ej relevant) där man funnit 31% stentfrakturer efter tre års uppföljning av 123 konsekutiva patienter. 49% av patienter med stentfrakturer krävde någon kateterburen reintervention under uppföljningen.

##### Etiska aspekter:

Det är etiskt tveksamt att i rutinsjukvård införa en ny teknologi där patientnytta och biverkningar efter medellång och lång tid är ofullständigt kända.

##### Ekonomiska aspekter

Öppen kirurgi: beräkning på 11 konsekutiva patienter 2007-8 vid SU/S: kostnad per patient 336.000 kr. Hälften är operationskostnad, IVA vård; materialkostnad är cirka 50.000 kr.

Klaffstentgraft: beräkning baseras på 5 konsekutiva patienter 2008: Kostnad per patient 331.000 kr varav huvuddelen är klaffstentet (275000 kr). Ingen IVA-kostnad.

#### **HTA-centrum sammanfattning och bedömning av utredningen**

Insättande av ett klafförsett stentgraft är ett mindre omfattande och för patienten mycket mer skonsamt ingrepp än öppen operation med homograft. Trots 800 genomförda interventioner med klaffstentgraftet är kunskapsläget dåligt och endast två studier finns där jämförelse gjorts med öppen kirurgi; båda dessa studier har lågt bevisvärde. För frågeställningen avseende om klafförsett stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi föreligger ett otillräckligt vetenskapligt stöd gällande samtliga studerade effektvariabler.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen Göteborg 2009-06-10

Christina Bergh

Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopeus

Åsa Axelsson

Magnus Hakeberg

Hans Hedelin

Peter Johansson

Lennart Jivegård

Anders Larsson

Ola Samuelson

Henrik Sjövall

Maria Skogby

Annika Strandell

Therese Svanberg

**Statement from the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden**

## **Percutaneous pulmonary valve insertion for patients needing right ventricular outflow reintervention**

### Question at issue:

Is percutaneous pulmonary valve insertion equivalent, or superior, to open surgery for dysfunctional subpulmonary homograft, regarding procedure related complications, hemodynamic variables, and health-related quality of life?

### PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Adult patients, previously operated for cardiac dysfunction, having a dysfunctional subpulmonary homograft
- I = Percutaneous pulmonary valve insertion
- C = Homograft replacement with open surgery
- O = Primary outcome: Survival  
 Secondary outcomes: Number of open reoperations (during the life course)  
 Procedure-related complications  
 Health-related quality of life (HRQL), measured with a validated instrument  
 RVEDD (right ventricular end diastolic diameter) RVI (right ventricular index in ml/m<sup>2</sup>)  
 Regurgitation fraction (% , measured with heart MRI)

### **Summary of the health technology assessment:**

#### Method and patient category:

The present treatment concerns patients with congenital heart disease (“blue babies”) that previously have been treated with open surgery, where a graft with a valve and a pulmonary artery from a deceased individual, has been placed between the right ventricle and the pulmonary artery. During their childhood these patients have normally been subjected to two or three open thoracic surgeries, since the homografts used usually have a functional survival limited to seven to 10 years. The current novel technology is intended to be used instead of open reoperation. The method involves percutaneous (minimally invasive) placement of a percutaneously inserted pulmonary valvular graft (Melody, Medtronic) in the pulmonary artery position. The stent graft is inserted percutaneously and delivered to the desired position. The number of patients in the Region Västra Götaland is estimated to be 50, with an annual need for homograft replacement of three to five.

#### Level of evidence:

The literature search identified 13 full text articles which were sent for assessment to the HTA project group. Six out of these were excluded (duplicate publications). Six articles (all from the same research group) were included, and form the basis for the current HTA report, whereas the seventh, a NICE report, was commented upon, but not assessed. Two of the articles included a comparison with results of open surgery and were assessed using a checklist, and contributed to the evidence grading. The remaining four articles were assessed for complications. The HTA report published by NICE included only two case series, and two case presentations, and did not contribute with any additional information. Studies with direct comparisons regarding hemodynamics, and HRQL, measured with validated instruments, were absent.

#### Studied outcomes:

##### Direct patient benefit:

*Mortality/survival* was studied in two articles: one perioperative death among 104 treated with open surgery, no deaths among 70 stent graft treated patients. The scientific support is insufficient

regarding the question, if valved stent is equivalent, or superior, to open surgery.

*Health-related quality of life (HRQL), measured with a validated scale:* No studies found. There is no scientific evidence regarding the issue if valved stent is equivalent, or superior, to open surgery concerning HRQL effects.

#### Other outcomes:

*RVI (right ventricular index, ml/m<sup>2</sup>, = right ventricular end-diastolic volume, indexed to body surface area)* is after open surgery reduced from 151±49 to 97±32% (n=25, p<0.0001) and after percutaneous pulmonary valve insertion from 106±27 to 89±25% (n=11, p<0.002). The patient groups are not comparable. The scientific support is insufficient regarding the question if valved stent is equivalent, or superior, to open surgery

*Regurgitation fraction (retrograde leakage to the heart from the pulmonary artery), %, measured with cardiac MRI.* Regurgitation is reduced by open surgery : 43±8% to 9±11% (n=25, p<0.0001), and by percutaneous pulmonary valve insertion: 34±13% to 5±9% (n=11, p<0.0001). The patient groups are not comparable. The scientific support is insufficient for the question if percutaneous pulmonary valve insertion is equivalent, or superior, to open surgery.

#### Side effects

*Open reoperation after percutaneous pulmonary valve insertion* is reported in one study (without comparison to open surgery). It included 155 consecutive patients, and reported 7, 14, 16, and 30% after 10, 30, 50, and 70 months, respectively.

*Serious perioperative complications* were reported in one study (without comparison to open surgery) where six (3.9%) emergency operations were reported in 152 consecutive percutaneous pulmonary valve insertions.

*Stent fractures (ruptures in the metal mesh)* were reported in one study (comparison to open surgery irrelevant) with 31% stent fractures after three years of follow-up in 123 consecutive patients. 49% of the patients with stent fractures needed some percutaneous intervention during the follow up.

#### Ethical aspects:

It is ethically questionable to introduce a novel technology into routine care when patient benefits and adverse effects after medium, and long-term are incompletely known.

#### Economic aspects

Open surgery: 11 consecutive patients 2007-8 at the Sahlgrenska University Hospital showed an average cost per patient of 336,000 SEK, half of which is operation cost and ICU care. Graft material approximated 50,000 SEK.

Percutaneous pulmonary valve insertion: calculations are based on five consecutive patients in 2008: average cost per patient 331,000 SEK. the major part is graft material (275,000 SEK). No ICU costs.

#### Concluding remarks

Percutaneous pulmonary valve insertion is less invasive, and a much more tolerable procedure for the patient, compared with open surgery with homograft. Despite 800 performed percutaneous pulmonary valve insertions worldwide, the evidence base is poor, and only two studies including some comparison with open surgery have been published so far. Considering the question if valved stent is equivalent, or superior, compared to open surgery the scientific support is insufficient regarding all the studied outcomes.

On behalf of the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Göteborg, Sweden, 2009-06-10

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

# Projektets namn och deltagare

## Klafförsett stentgraft

*Är klafförsett stentgraft likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?*

**Frågan ställd av:**

Peter Eriksson, överläkare, GUCH-center (Grown-Up Congenital Heart disease), medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra (SU/Ö)

**Ytterligare frågeställare:**

Barbro Westberg, Verksamhetschef, medicinkliniken, SU/Östra

**Samordnare:**

Peter Eriksson

**Medarbetare:**

Mikael Dellborg, professor, överläkare, medicinkliniken SU/Östra.  
Karl Swedberg, professor överläkare, medicinkliniken SU/Östra.

**Resurspersoner från HTA-centrum:**

Lennart Jivegård, universitetslektor överläkare  
Christina Bergh, professor överläkare  
Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie  
Eva Alopaeus, bibliotekschef, SU biblioteken

**Externa granskare:**

Peter Johansson, hematolog, Med dr, NU-sjukvården (Näl/Uddevalla)

**Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?**

Ingen har några ekonomiska intressen. Peter Eriksson har varit på utbildning bekostad av Medtronic.  
Karl Swedberg har varit konsult för Medtronic ang. behandling av hjärtsvikt

**Projekttid:**

2009-03-03 – 2009-06-10

# AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD

## 2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad:

- a) [X ] Risk för förtida död.
- b) [X ] Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c) [X ] Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

### Beskrivning:

Behandlingen avser patienter med medfödd hjärtsjukdom med framför allt diagnoserna Fallots tetrad och truncus arteriosus och som är tidigare opererade med homograft mellan högerkammare och arteria pulmonalis. Dessa sjukdomar är vad man kallar "blue babies" och har vanligtvis under barnatiden genomgått 2-3 öppna thoraxkirurgiska ingrepp. En stor andel av dessa patienter har fått ett homograft inopererat som en klafförsedd förbindelse mellan en subpulmonell / funktionell högerkammare och lungartär. Homograft består av motsvarande klaff samt truncus pulmonalis/ aortarot från en avliden. Trots modern antigenicitetsbehandling har homograften en begränsad överlevnad på ca 7-10 år. Sett ur ett livsperspektiv innebär detta att antalet reoperationer blir i storleksordningen 4-5 stycken.

Mycket litet är känt om vilken påverkan detta har på livskvalitet, thorakala smärttillstånd samt eventuell påverkan på neurologiska och kognitiva funktioner. Att vara restriktiv med att byta ut icke fungerande homograft innebär för patienten risk för arytmier (inkluderande plötslig död), permanenta skador på hjärtfunktion samt sänkt funktionsförmåga och livskvalitet.

Förutom ovanstående medfödda hjärtsjukdomar är även aortaklaff där Ross operationsteknik använts (aorta klaff ersätts med truncus pulmonalis samt insättande av homograft i pulmonalis position) aktuella för perkutan kateterburen insättande av klafförsedd stent i pulmonalis position.

## 3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

Antalet vuxna med homograft i Sverige beräknas till 300 med ett årligt tillskott på 10-15 nya pat (från framför allt barnhjärtsjukvården). Antalet patienter i VGR är ca 50 med årligt tillskott på 3-5 pat/år beräknat från register data (GUCH register) och vara oförändrat under de närmaste 5 åren. Dessa patienter är alla potentiella kandidater för den nya metoden, dvs skulle behöva bytas ca var 10:e år, enligt ovan.

## 4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård?

Byte av homograft sker via öppen thoraxkirurgi efter bedömning på thoraxkonferens förberett via GUCH mottagningen. Utredningen är omfattande inkluderande bla UCG (ultraljudsundersökning av hjärtat), MRT (magnetresonansundersökning)/CT (datortomografi) samt hjärkateterisering.

### 4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

8-12 patienter/år även inkluderande patienter hemmahörande utanför VGR.

### 4b. Patientens normala väg genom vården.

Öppen thoraxkirurgi innebär ca 8-10 dagar på sjukhus varav första dygnet på thorax-IVA. 1-2 månaders sjukskrivning i hemmet samt eventuell rehabilitering initialt på sjukhus. Reoperationer vilket det här handlar om har en högre svårighetsgrad och följaktligen högre komplikationsfrekvens vilket kan förlänga beskrivna förlopp väsentligt. Erfarenheterna av re-re-re-reoperationer vid konventionell thoraxkirurgi är ytterst begränsade då denna operationsteknik initierades under 1980-talet. Multi-thorakotomerade patienter har, enligt vår erfarenhet stora besvär med smärta och långa rehabiliteringar. Publicerade sammanställda erfarenheter saknas.

### 4 c. Faktisk väntetid till utredning/ behandling i dagar.

Väntetid till utredning max 3 månader. Väntetid till behandling, max 3 månader.

## AKTUELL TEKNOLOGI

### **5a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**

Klafförsett stent i pulmonalis position, Melody (tillverkare Medtronic). Melody består av ett metallstent (iridium) med en jugularvensklaff från ett nötkreatur. Degenerationsproblem sannolikt samma som för homograft. Det finns viss erfarenhet att utsliten stentklaff kan behandlas ånyo med samma teknik (stent i stent). Perkutant via vena femoralis alternativt vena jugularis förs en ballongkateter med monterat stent innehållande klaffapparat in till befintlig homograft.

Ballongkatetern förs till önskat läge där ballongen uppblåses under högt tryck och levererar stentet med tillhörande klaff. Patienten är sövd under ingreppet och går sedan till vanlig uppvakningsavdelning. Om inga komplikationer tillstött skrivs patienten ut dagen därpå med ytterligare en veckas sjukskrivning.

### **5b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1 A4**

För vuxna med medfödda hjärtsjukdomar där grafter inopererats under tidiga barnåldern finns en stor vinst med att hålla ner antalet reoperationer till ett minimum. Öppen thorax kirurgi innebär inte bara en mortalitetsrisk utan en betydande morbiditet såväl fysiskt som psykiskt. Om en reoperation kan ersättas med ett kateterburet ingrepp som är likvärdigt minskar morbiditeten avsevärt och sannolikt är det psykiska traumat mindre. Den procedurrelaterade sjukhustiden reduceras till 2-3 dagar från 11 dagar. Rehabiliteringstiden (sjukskrivningstiden) till 3-5 dagar från 2-3 månader.

### **5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening.**

Är klafförsett stentgraft likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

### **5d. Ange PICO**

P= Vuxna patienter som opererats för hjärtfel och har dysfungerande homograft i subpulmonell kammare

I= Klafförsett stentgraft för perkutan insättning

C= Byte av homograft med öppen kirurgi

O= Primär: Överlevnad/mortalitet  
Sekundära: Antal öppna reoperationer (under livsförloppen)  
Procedurrelaterade komplikationer  
Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerat instrument  
RVEDD (right ventricular end diastolic diameter)  
RVI (right ventricular index som anges i ml/m<sup>2</sup>)  
Regurgitationsfraktion i % mätt vid hjärt MRI

### **5e. Ämnesord**

Medfödda hjärtfel, homograft, stent.  
Congenital heart defect, homograft, stent.

## EVIDENSPRÖVNING

### **6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum.**

Biblioteket utförde under mars 2009 sökningar i databaserna PubMed, Cochrane Library, samt ett antal kompletterande HTA-databaser. I tillägg gick biblioteket igenom referenslistor till relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 448 artiklar, varav 418 abstracts kunde sorteras bort av biblioteket. 17 artiklar sorterades bort av biblioteket; 12 originalartiklar och en rapport från NICE skickades vidare till gruppen. 6 av dessa artiklar har granskats: två artiklar med någon jämförelsegrupp har granskats enligt mall och fyra har granskats avseende komplikationer och risker och utgör underlag för rapporten. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

#### **6 a-e. Redovisas av biblioteket, bilaga 3**

#### **7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin.**

Trots att det totala antalet perkutana interventioner med Melody sedan starten 2001 uppgår till omkring 800 patienter är den vetenskapliga dokumentationen begränsad. Vid sökningen sorterades 13 publikationer, alla publicerade av gruppen kring Bonhoeffer, fram. Av dessa bedömdes två, där det fanns någon form av kontrollgrupp, enligt granskningsmall. Ytterligare fyra artiklar granskades avseende komplikationer och en (NICE-rapport) kommenterades men granskades ej särskilt. HTA rapporten (NICE) från Storbritannien inkluderade enbart två fallserier samt två fallbeskrivningar och tillför inte något ytterligare. Övriga sex var dubbleringspublikationer eller presenterade olika typer av uppdateringar med tillägg av ett fåtal nya fall. Vad gäller mortalitet finns ett peroperativt dödsfall beskrivet vid öppen kirurgi, inga dödsfall rapporterades hos de kateterbehandlade patienterna. I föreliggande publikationer har teknikerna liknande resultat men patientgrupperna är inte jämförbara, det redovisade antalet patienter (104 öppen kirurgi, 70 kateterbehandlade) är litet och bevisvärdet för de två jämförande studierna är lågt (för utförligare redovisning av studerade effektvariabler: se sammanfattning).

En studie omfattande 152 konsekutiva kateterbehandlade patienter visar att sex patienter behövde akut öppen kirurgi. Under uppföljning till 70 månader genomgick 30% av de kateterbehandlade patienterna öppen kirurgi. Direkt jämförande studier avseende hemodynamik och hälsorelaterad livskvalitet, mätt med validerat instrument, saknas. De studerade publikationerna representerar ca 25 % av det totala antalet ingrepp i världen. En metaanalys av befintliga publikationer anses inte på avgörande sätt öka vetenskapligt bevisvärde.

#### **7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1**

#### **7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2**

### **8. Pågående vetenskapliga studier?**

Bonhoeffers grupp i London är forskningsaktiv i ämnet med bl.a. långtidsuppföljning av befintliga och nyrekryterade patienter. De första 100 patienterna skall rapporteras i en global observationsstudie stödd av Medtronic. För närvarande har drygt 800 patienter i världen behandlats med den aktuella klaffstentgraftstekniken.

## **9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

- a) [ ] Socialstyrelsen
- b) [ ] Specialistföreningar
- c) [ ] Sektorsråd
- d) [ ] Annat

Formell rekommendation saknas i dagsläget.

**Vilken specialistförening eller sektorsråd?**

## **ETISKA ASPEKTER**

### **10a. Etiska konsekvenser.**

Det finns etiska tveksamheter relaterade till att i rutinsjukvården använda en ny teknologi vars effekter och risker/biverkningar på medellång och lång sikt ej är kända

### **10b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Nej.

## ORGANISATIONEN

### **11a. När kan den nya teknologin börja användas?**

SU/Östra har befintlig utrustning samt utbildad personal. 2008 utfördes totalt 12 implantationer, varav 6 på vuxna.

### **11b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**

Lund

### **11c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

Visst utbildningsbehov av operationsteam.

### **12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?**

Antalet reoperationer för homograftsbyten på thorax kirurgen minskar med motsvarande antal kateterburna ingrepp. Antalet procedurrelaterade sjukhusdagar reduceras. Beräknat antal ingrepp med den nya eller befintliga teknologin är 6-8 årligen närmsta 3-5 åren.

## EKONOMI

### **13. Nuvarande kostnader?**

Följande beräkning baseras på 11 konsekutiva patienter 2007-2008; endast procedurrelaterad vårdtid vid SU/S avses.

Vårdtid (5-98) medel 19 dagar. 5 utskrevs till hemmet, 6 till annat sjukhus (denna kostnad ej beaktad). Kostnad per patient i medeltal 336.000 kr (153.000-889.000). Halva kostnaden utgörs av operationskostnader samt IVA vård. Material kostnaden ligger runt 50.000 kr.

### **14. Förväntade kostnader med nya teknologin?**

Följande baseras på 5 konsekutiva patienter 2008; endast procedurrelaterad vårdtid vid SU/Ö avses. Vårdtid (2-3) i medel 2.6 dagar. Ingen IVA-vårdtid. Alla utskrevs till hemmet.

Kostnad per patient i medeltal 331.000 kr (299.000-338.000). Huvuddelen av kostnaden ligger på själva klaffstentet (25.000 euro).

### **15. Totala kostnadsförändringar?**

Således är kostnaden väsentligen jämförbar med nuvarande handläggning däremot sannolikt stora vinster i vårdtid, minskat IVA behov och sjukskrivning.

Diagnostiska kostnader identisk med nuvarande handläggning.

Med nuvarande teknik ligger kostnaden på thoraxkirurgen SU/S. Med den nya metoden uppstår kostnaden på GUCH-verksamheten SU/Ö. Då den nya teknologin med klafförsatt stentgraft konkurrensutsätts beräknas kostnaden sjunka avsevärt.

## **16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)**

Nej

## **17. Finns hälsoekonomiska analyser?**

Nej.

## **OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR**

### **18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?**

Medellång- och långtidsdata dvs i vilken utsträckning kan reoperationer undvikas. Effekter på livskvalitet jämfört med öppen kirurgi.

### **19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?**

Mot bakgrund av att patienterna är så få ca 15-20/ år i Sverige, och operations mortalitet ligger mellan 1-2%, är en prospektivt randomiserad studie avseende överlevnad inte möjlig.

Skillnader i hemodynamiska effekter mellan teknikerna förväntas vara små då det egentligen är samma typ av klaff, men genomförd med olika teknik, som används. En utvärdering måste därför inkludera ett stort antal patienter för att kunna påvisa skillnader.

Vi är intresserade av en studie där patienter accepterade för ingreppet randomiseras till direkt åtgärd eller 1 års expektans och där sedan samtliga patienter värderas mycket noga vad gäller hjärtats volymer och funktion. Motsvarande jämförelse görs av patienter som genomgår öppen kirurgi. Vidare är vi intresserade av att identifiera, utreda och följa patienter som genomgått upprepade thorakotomier avseende morbiditet och livskvalitet.

# SAMMANFATTNING

## 20. Sammanfattning

### Metod och målgrupp:

Perkutan implantation av pulmonalklaff i dysfungerande homograft.

### Frågeställning:

(PICO): Är klaffförsatt stent likvärdigt med eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

### Samlad bedömning av evidensläget:

Det totala antalet interventioner med Melody-stentgraften sedan starten 2001 är cirka 800. Sammanfattningsvis är den vetenskapliga dokumentationen begränsad. Vid sökningen sorterades 30 publikationer fram av biblioteket, varefter 13 efter fulltextgranskning skickades till HTA-gruppen. Av dessa exkluderades sex (dubbelpublicationer) och sex artiklar utgör basen för HTA-rapporten medan den sjunde, en publikation från NICE, har kommenterats men ej granskats. Fyra av de inkluderade sex artiklarna granskades avseende komplikationer medan två, som innehöll någon form av jämförelse med öppen kirurgi, granskades enligt granskningsmall. Båda dessa studier bedömdes ha lågt bevisvärde. Direkt jämförande studier avseende hemodynamik och hälsorelaterad livskvalitet, mätt med validerat instrument, saknas. Publicerad HTA rapport från Storbritannien inkluderade enbart 2 fallserier samt 2 fallbeskrivningar och tillför inte något ytterligare.

### Samtliga effektvariabler:

Mortalitet/överlevnad är studerat i två artiklar: ett peroperativt dödsfall av 104 patienter som genomgått öppen kirurgi, inga dödsfall rapporterades hos 70 klaffstentgraftsbehandlade patienterna. Båda studierna bedöms ha lågt bevisvärde. Det vetenskapliga stödet är otillräckligt avseende frågan om klaffförsatt stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerat instrument Inga studier funna. Vetenskapligt underlag saknas avseende om klaffförsatt stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende livskvalitet.

RVI (right ventricular index, ml/m<sup>2</sup>, = höger kammars slutdiastoliska volym, indexerat för kroppsytta) Minskar efter öppen kirurgi från 151+49 till 97+32% (n= 25, p< 0,0001) och efter klaffstentgraft från 106+27 till 89+25% (n=11, p < 0,002). Studien har lågt bevisvärde. Patientgrupperna är inte jämförbara. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Regurgitationsfraktion (läckage tillbaka in i hjärtat från lungartären) i % mätt vid hjärt MRI . Öppen kirurgi minskar regurgitationen från 43+8% till 9+11% (n= 25, p< 0,0001) och klaffstentgraft från 34+13% till 5+9% (n= 11, p < 0,0001). Studien har lågt bevisvärde. Patientgrupperna är inte jämförbara. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende om klaffförsatt stent är likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi.

### Biverkningar:

Öppen reoperation under uppföljningstiden är studerat i en artikel (utan jämförelse med öppen kirurgi) inkluderande 155 konsekutiva patienter och anges till 7, 14, 16 respektive 30% efter respektive 10, 30, 50 och 70 månader

Allvarliga peroperativa komplikationer är studerat i en artikel (utan jämförelse med öppen kirurgi) där man funnit sex (3,9%) akuta operationer på 152 konsekutiva klaffstentgraftsinsättningar Stentfrakturer (bristningar i metallnätet i stentgraften) har studerats i en artikel (jämförelse med öppen kirurgi ej relevant) där man funnit 31% stentfrakturer efter tre års uppföljning av 126 konsekutiva patienter

### Etiska aspekter:

Risker med metoden ofullständigt kända framför allt vad gäller medellång respektive lång uppföljning. Metoden minskar troligen sjukhusvårdtid och morbiditet till en oförändrad totalkostnad. Om antalet thoraxkirurgiska operationer minskar under en livstid är okänt.

### Ekonomiska aspekter:

Totala procedurrelaterade sjukhuskostnader är liknande de vid öppen operation. Materialkostnaden är cirka 250,000 kr mot 50,000 kr vid öppen operation medan antalet sjukhusdagar och IVA vård minskar betydligt vid kateterbehandling.

## Bilagor

- Bilaga 1 Inkluderade artiklar
- Bilaga 2 Exkluderade artiklar
- Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen











## Redovisa inkluderade artiklar

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1

Klafförsatt stent för patienter som opererats för hjärtfel och har dysfungerande homograft i subpulmonell kammare

Utfallsmått:.....Regurgitationsfraktion, mätt med hjärt MRI.....

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Frigiola, 2008,UK, Ref 4	Observations kohort, 11 patienter klaffstent, 25 kontroller öppen kirurgi	<p><b>Kirurgi:</b> preop: 42,8<sub>-8</sub> % postop: 9<sub>+11</sub> % p&lt;0.0001 pre vs post</p> <p><b>Klaff-stent</b> Pre-op: 34<sub>+13</sub> % Postop: 5<sub>+9</sub> % P&lt;0.0001 pre vs post</p>	Båda teknikerna minskar regurgitations fraktionen relevant och signifikant	lågt

## Redovisa inkluderade artiklar

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1

Klafförsett stent för patienter som opererats för hjärtfel och har dysfungerande homograft i subpulmonell kammare

Utfallsmått:.....RVI = right ventricular index, höger kammarens slutdiastoliska volym, indexerad för kroppsyta

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Frigiola, 2008,UK, Ref 4	Observations cohort, 11 patienter klaffstent, 25 kontroller öppen kirurgi	Kirurgi: preop: 151±49 % postop: 97±32 % p<0.0001 pre vs post  Klaff-stent Pre-op: 106±27 % Postop: 89±25 % P<0.002 pre vs post	Båda teknikerna minskar RVI signifikant och relevant, klaff-stent gruppen dock påtagligt mindre dilaterad pre- op jämfört med kirurgpatienterna	lågt

**Bilaga 2****Redovisa exkluderade artiklar** efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.***Klafförsedda stent***

nr	Studie	Anledning till exklusion
1	Coats L, Eur Heart J 2007	17 patienter utvalde ur 125, pga framförallt insufficiens i pulmonalklaff. Kontrollgrupp saknas
2	Coats Circulation 2006	18 patienter utvalda ur 93, pga framförallt stenosis i RVOT. Kontrollgrupp saknas
5	Khambadkone Circulation 2005	59 patienter i en serie, samma patienter rapporteras i andra artiklar, sandwichpublikation
6	Khambadkone, SeminThor . 2006	58 patienter i samma serie som ex.vis publ 5. Dubbelpublikation, översikt
9	Nordmeyer Semin Thora 2006	Allmänt hållen översikt utan specifikt angivet antal patienter
12	Lurz Cardiol Young 2008	Översikt, inga originaldata

**Bilaga 3: Fråga 6, Litteratursökningsprocessen****PICO:**

P= Vuxna patienter som opererats för hjärtfel och har dysfungerande homograft i subpulmonell kammare

I= Klafförsett stentgraft för perkutan insättning

C= Byte av homograft med öppen kirurgi

O=Primär: Överlevnad/mortalitet

Sekundära: Antal öppna reoperationer (under livsförloppen)

Procedurrelaterade komplikationer

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerat instrument

RVEDD (right ventricular end diastolic diameter)

RVI (right ventricular index som anges i ml/m<sup>2</sup>)

Regurgitationsfraktion i % mätt vid hjärt MRI

**Fokuserad fråga:**

Är klafförsett stentgraft likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

**6a) Sökstrategi:****PubMed 2009-03-09**

intervention[All Fields] OR "implantation"[All Fields]

AND

transcatheter[All Fields] OR percutaneous[All Fields] OR non-surgical[All Fields] OR nonsurgical[All Fields]

AND

valve[All Fields] OR "stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields]

AND

"lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]

AND

Limits: Publication Date from 2000, English, French, German, Danish, Norwegian, Swedish

**338 träffar**

**En sökning i Related articles, referenslistor etc. gav ytterligare**

**83 träffar**

**Cochrane, uppdaterad 2009-05-11**

**Cochrane reviews. Other reviews, Methods studies, Technology Assessments, Economic evaluations**

"intervention OR implantation

**and**

transcatheter OR percutaneous OR non-surgical OR nonsurgical

**and**

valve OR stent

(in Title, Abstract or Keywords)

**17 träffar**

Tilllägg Pulmonary i Cochrane Clinical trials:

**6 träffar**

CRD

Samma sökning som i Cochrane, inget relevant identifierades

SBU, DACETHA, Kunnskapssenteret

**0 träffar**

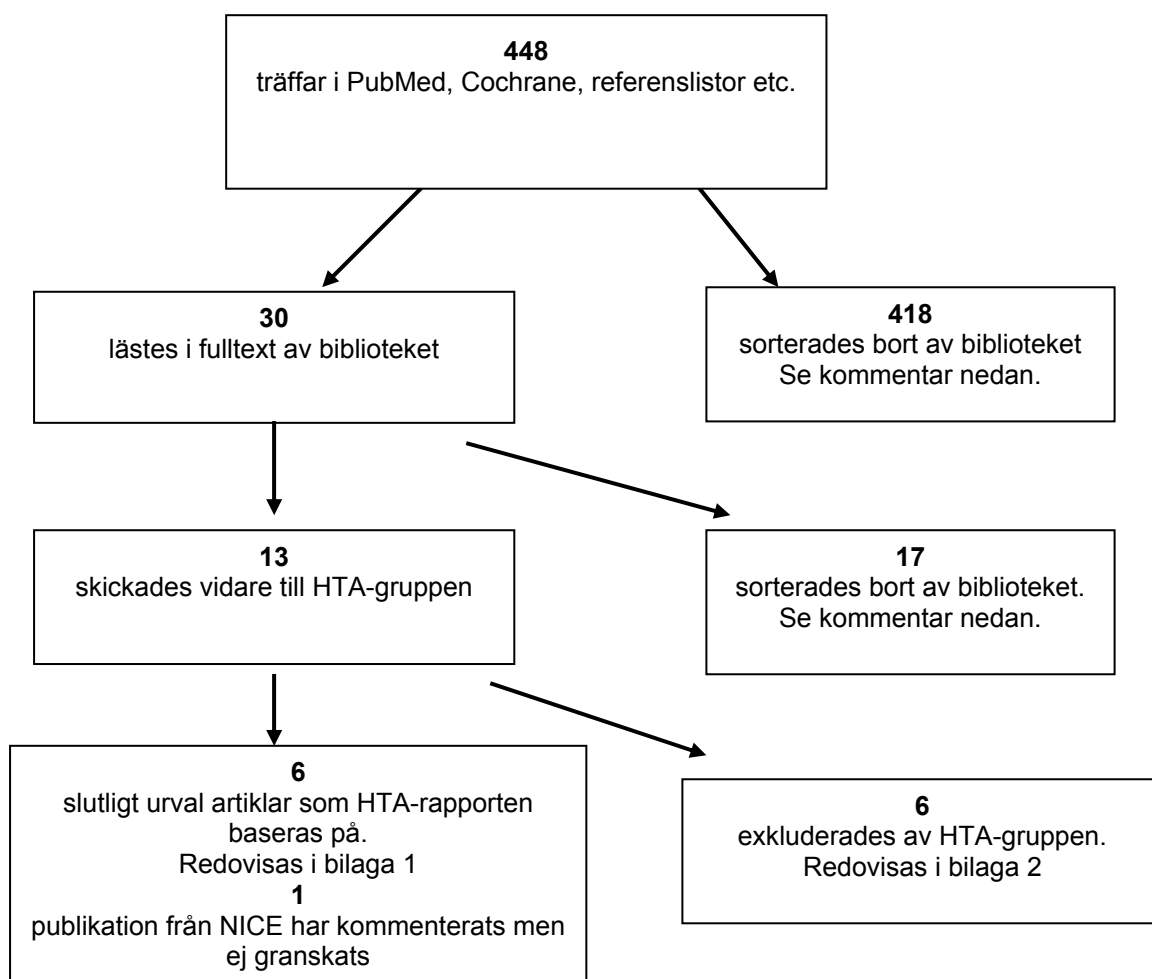
**b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:**

Studietyp: Någon form av kontroll. Fallserier OK om minst 10 pat., men inga rena fallrapporter  
Systematiska översikter och meta-analyser, inga "vanliga" reviews

**c) Limitering:**

Språk: Skandinaviska språken samt engelska, tyska, franska.

## d) Urvalsprocessen:

**Kommentar till bortsortering/exkludering:**

Sammanlagt 435 abstracts/artiklar sållades bort av biblioteket enligt nedan, då de inte stämde överens med PICO och andra exklusionskriterier.

Patient/problem: 65

Fel inriktning: 16

Intervention: 69

Fel ämne: 223

Comparison: 7

Språk: 1

Outcome: -

Fel studietyp/metod: 53

Dubbletter: 1

**e) Referenslista:****Inkluderade studier:**

3: **Coats L**, Tsang V, Khambadkone S, van Doorn C, Cullen S, Deanfield J, de Leval MR, Bonhoeffer P.

The potential impact of percutaneous pulmonary valve stent implantation on right ventricular outflow tract re-intervention.

**Eur J Cardiothorac Surg. 2005** Apr;27(4):536-43.

4: **Frigiola A**, Tsang V, Nordmeyer J, Lurz P, van Doorn C, Taylor AM, Bonhoeffer P, de Leval M.

Current approaches to pulmonary regurgitation.

**Eur J Cardiothorac Surg. 2008** Sep;34(3):576-80; discussion 581-2.

7: **Kostolny M**, Tsang V, Nordmeyer J, Van Doorn C, Frigiola A, Khambadkone S, de Leval MR, Bonhoeffer P.

Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation.

**Eur J Cardiothorac Surg. 2008** Apr;33(4):607-12.

8: **Lurz P**, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P.

Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome.

**Circulation. 2008** Apr 15;117(15):1964-72.

10: **Nordmeyer J**, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, Parenzan G, Taylor AM, Lock JE, Bonhoeffer P.

Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation.

**Circulation. 2007** Mar 20;115(11):1392-7.

11: **Nordmeyer J**, Coats L, Lurz P, Lee TY, Derrick G, Rees P, Cullen S, Taylor AM, Khambadkone S, Bonhoeffer P.

Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation: a successful treatment concept for early device failure.

**Eur Heart J. 2008** Mar;29(6):810-5.

**Exkluderade studier:**

1: **Coats L**, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, Pellerin D, Marek J, Deanfield JE, Bonhoeffer P, Taylor AM.

Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles.

**Eur Heart J.** 2007 Aug;28(15):1886-93.

2: **Coats L**, Khambadkone S, Derrick G, Sridharan S, Schievano S, Mist B, Jones R, Deanfield JE, Pellerin D, Bonhoeffer P, Taylor AM.

Physiological and clinical consequences of relief of right ventricular outflow tract obstruction late after repair of congenital heart defects.

**Circulation.** 2006 May 2;113(17):2037-44.

5: **Khambadkone S**, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P.

Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients.

**Circulation.** 2005 Aug 23;112(8):1189-97.

6: **Khambadkone S**, Bonhoeffer P.

Percutaneous pulmonary valve implantation.

**Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.** 2006:23-8.

9: **Nordmeyer J**, Coats L, Bonhoeffer P.

Current experience with percutaneous pulmonary valve implantation.

**Semin Thorac Cardiovasc Surg.** 2006 Summer;18(2):122-5.

12. **Lurz P**, Bonhoeffer P.

Percutaneous implantation of pulmonary valves for treatment of right ventricular outflow tract dysfunction.

**Cardiol Young.** 2008 Jun;18(3):260-7.

**Övrigt:**

National Institute for Health and Clinical Excellence 2007, *Interventional procedure overview of percutaneous pulmonary valve implantation for right ventricular outflow tract dysfunction*, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, viewed 14 May, 2009,

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/392%20Percutaneous%20pulmonary%20valve%20implantation%20overview%20for%20web%20190607.pdf>

