

Patientnytta och risker med frenikusstimulator jämfört med kronisk ventilatorbehandling, vid traumatiska tvärsnittslesioner

Karlsson A-K, Eriksson M, Gäbel J, Hemlin G, Jivegård L,
Nordin M, Wikberg Adania U, Sjövall H

Patientnytta och risker med frenikusstimulator jämfört med kronisk ventilatorbehandling, vid traumatiska tvärsnittslesioner

Karlsson A-K ^{1*}, Eriksson M ⁶, Gäbel J ², Hemlin G ³,
Jivegård L ⁵, Nordin M ⁴, Wikberg Adania U ⁶, Sjövall H ⁵

¹Ryggmärgsskadeenheten, Neurologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU)

²Thoraxkirurgi SU/Sahlgrenska sjukhuset

³Lungmedicin och Allergologi, SU/Sahlgrenska sjukhuset

⁴Neurosjukvård, Klinisk Neurofysiologi SU/Sahlgrenska sjukhuset

⁵HTA-centrum, Västra Götalandsregionen

⁶Medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

*Projektledare/Corresponding author

Publicerad juni 2011

2011:34

Suggested citation: Karlsson A-K, Eriksson M, Gäbel J, Hemlin G, Jivegård L, Nordin M, Wikberg Adania U, Sjövall H. Patientnytta och risker med frenikusstimulator jämfört med kronisk ventilatorbehandling, vid traumatiska tvärsnittslesioner. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2011. HTA-rapport 2011:34

Innehållsförteckning

Sammanfattning	4
Aktuell sjukdom och vård	6
Aktuell teknologi inkl PICO	8
Evidensprövning	11
Etiska aspekter	14
Organisationen	15
Ekonomiska aspekter.....	16
Kunskapsluckor.....	17

Utlåtande från HTA-kvalitetssäkringsgrupp 2011-04-06

Bilagor:

Bilaga 1 Resultattabeller per utfallsmått

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

HTA-centrum

Tidigare publicerade HTA-rapporter

Sammanfattning

Metod och målgrupp:

Frenikusstimulering som alternativ till kronisk ventilatorbehandling hos vuxna och barn med komplett ryggmärgsskada ovan C4 nivå och som saknar egen andning.

Frågeställning PICO:

Kan frenikusstimulering av ryggmärgsskadade patienter med 24 timmars ventilatorberoende ge ökad överlevnad, färre luftvägsinfektioner, bättre lungfunktion eller bättre livskvalitet jämfört med fortsatt 24 tim ventilatorsbehandling?

Studerad patientnytta och risker:

Det finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd (GRADE ⊕) för att det föreligger en minskad mortalitet, en minskad risk för luftvägsinfektioner, ett minskat vårdbehov eller en förbättrad livskvalitet vid frenikusstimulering, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling. De komplikationer som redovisas är huvudsakligen av teknisk art (antennbrott etc) samt sårinfektioner. Även denna aspekt bedöms vara otillräckligt belyst (GRADE ⊕).

Etiska frågeställningar:

Alla människors lika värde och rätten till en god hälsa, jämlik vård samt principen att den som har största behovet ska ha företräde till vården är i hög grad tillämpliga på denna mycket hårt drabbade patientkategori. Det finns också betydande etiska problem med att genomföra randomiserade prövningar i denna patientgrupp.

Ekonomiska aspekter:

Kostnaden för stimulator, vårdtid i samband med utredning, operation och inträning har analyserats och befunnits vara ca 1,5 milj/pat. Det finns en potential för en besparing i form av ett ev. minskat vårdbehov pga lungkomplikationer och ett förväntat minskat behov av personlig assistans men att detta faktiskt blir fallet är obevisat. Hälsoekonomiska studier som värderar dessa aspekter saknas också. Incidensen uppskattas till 5-9 patienter/år i Sverige, varav majoriteten är utomlänspatienter.

Sammanfattning av evidensläget:

Det är idag tekniskt möjligt att ventileras denna patientgrupp genom frenikus- stimulering under en stor del av dygnet. Det vetenskapliga stödet för patientnytta utgörs av ett litet antal kontrollerade retro- och prospektiva kohortstudier och ett betydande antal fallserier. Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕) för en minskad mortalitet, minskad risk för luftvägskomplikationer, minskat vårdbehov eller förbättrad livskvalitet vid frenikusstimulering, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling. Komplikationssidan bedöms vara otillräckligt belyst (GRADE ⊕).

1a Projektgrupp från verksamheten

Ledare av projektet: Ann-Katrin Karlsson, vårdenhetsöverläkare, docent, avd 28 Ryggmargsskadeenheten, Neurologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU)
Jacob Gäbel, specialistläkare, Thoraxkirurgi SU/Sahlgrenska sjukhuset
Mats Hemlin, överläkare Lungmedicin och Allergologi, SU/Sahlgrenska sjukhuset
Magnus Nordin, överläkare Neurosjukvård, Klinisk Neurofysiologi SU/Sahlgrenska sjukhuset

1b Vem har ställt frågan?

Verksamhetschef Thomas Lindén, Neurosjukvården, SU

1c Ytterligare frågeställare

1d Projektgrupp från HTA-centrum

HTA-centrum:

Henrik Sjövall, Professor, SU/Sahlgrenska (projektansvarig, HTA-centrum)

Lennart Jivegård, Universitetslektor, docent, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Maud Eriksson, Bibliotekarie, SU/Östra sjukhuset

Ulla Wikberg-Adania, Bibliotekarie SU/Mölnads sjukhus

Extern granskare:

Birgitta Archenholtz, med dr, handläggare övergripande verksamhetsplanering

1e Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Inga jävsförhållanden eller intressekonflikter rapporterade

2a Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad

Traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen vid eller ovan fjärde halsryggssegmentet.

- Risk för förtida död.
- Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

2b Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

Varje år drabbas i Sverige 15-20 personer/milj invånare av ryggmärgsskada i samband med olycksfall. Den absoluta majoriteten av de skadade har bevarad andningsfunktion. Vid en skada på ryggmärgen vid eller ovanför fjärde halsryggsegmentet (C4) finns risk för förlust av andningsfunktion om skadan är komplett, då den huvudsakliga nervförsörjningen av diafragma via frenikusnerverna utgår från C4. Patienterna drabbas även av ett totalt bortfall av all rörelseförmåga och känsel nedom halsen. Med ett förbättrat akut omhändertagande på olycksplatsen överlever alltfler även med denna skadenivå och blir i de flesta fall kroniskt ventilatorberoende. Risken för förtida död är ökad i denna grupp. Frånvaro av rörlighet i diafragma gör att risken för sekretstagnation och sammanfallning av delar av lungorna (atelektaser) är ökad. Då patienternas luftintag sker via ventilatorslang finns ökad risk för lunginflammation. Den är särskilt stor vintertid vid vistelse utomhus, eftersom de övre luftvägarnas viktiga temperaturutjämnande funktion bortfaller. Patienterna saknar även hostförmåga vilket gör att sekretstagnation blir ett stort problem. Samtliga dessa faktorer bidrar till en ökad risk för lunginflammation och förtida död.

Incidensen inom vårt upptagningsområde Västra Götalandsregionen och Norra Halland är 0,5-1 person/milj invånare/år, motsvarande en incidens av 5-9 patienter per år i Sverige. Prevalensen, antalet individer som lever med denna skada, är okänd men en försiktig uppskattning skulle kunna vara att det finns 50-70 patienter i Sverige motsvarande ca 10 patienter i Västra Götalandsregionen.

2c Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/tandvård ?

Nuvarande behandling är livslång kontinuerlig ventilatorbehandling. Om ventilatorbehandlingen avbryts avlider patienterna inom en halvtimme. Då skadan uppträtt vårdas patienterna först inom intensivvård och överförs därefter till Ryggmärgsskadeenheten som sköter den initiala fortsatta rehabiliteringen inkluderande övergången till kronisk ventilatorbehandling. Under vårdtiden optimeras andningsfunktionen genom ventilatorjusteringar och läkemedelsbehandling. Dessutom används hostmaskin samt sugning i luftstrupen för att mobilisera sekret. Vid behov genomförs bronkoskopi med rensugning av luftvägar. Under vårdtiden vid Ryggmärgsskadeenheten sker en omfattande utbildning av patienten, anhöriga samt personliga assistenter. Patienterna lär sig att tala genom att koordinera talet med den passiva utandningen där luften passerar förbi kanylen. Under vårdtiden testas också om den viljemässiga andningskontrollen återkommer, vilket ibland sker inom 2-4 månader efter skada. Patienter som återfår andningsförmågan delvis kan behöva ventilatorstöd nattetid. Denna grupp är ej aktuell för frenikusstimulering (FS).

2d Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Nio patienter som förblivit totalt ventilatorberoende har under åren 2004-2010 vårdats vid enheten. Medelvårdtiden var 148 dagar (122-174, 95 % konfidensintervall). Flera var bosatta utanför Västra Götalandregionen och hade efter utskrivning från Ryggmärgsskadeenheten ytterligare vårdtid inom hemlandstinget. VGR-patienter bosatta utanför Göteborg överförs som regel till rehabiliteringskliniker i närheten av hemorten mot slutet av vårdtiden. Därefter återgår patienten till hemmet med personlig assistans dygnet runt. Det krävs oftast två personer samtidigt, i varje fall under den vakna delen av dygnet.

2e Patientens normala väg genom vården.

Efter den initiala intensivvården omhändertas patienterna inom sedvanlig ryggmärgsskadevård och rehabiliteras så långt det går efter den akuta skadan. Andningsstödet optimeras och personliga assistenter utbildas varefter patienten som regel utskrivs till hemmet (se under punkt 2c).

2f Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Några väntetider för överföring från intensivvård till spinalskadeenhet finns inte. Väntetiden för bedömning av indikation för frenikusstimulering är ca 1-3 månader, och styrs av beläggningen på spinalenheten och tillgången till undersökningstider vid Klinisk Neurofysiologi. Vid positivt test sätts patienterna upp på väntelista för operation. Väntetiden är även här ca 1-3 månader

3a Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.

Elektrisk stimulering av frenikusnerverna för att åstadkomma adekvat ventilation på patienter utan spontanandning där skadan orsakats av traumatisk tvärsnittslesion på ryggmärgen.

En stimulator opereras in i bröstkorgen via två mindre öppningar i bröstkorgsväggen. Stimulatorn som består av en fyrpolig elektrod placeras runt frenikusnerverna och kopplas till två styrenheter som inplanteras subcutant. Detta utgör ett slutet system. Impulserna överförs genom huden från en extern givare via två elektroder. Stimulationsparametrar justeras och utprovas med ytterligare en extern enhet som kopplas till impulsgivaren. Denna justering görs endast vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vid denna justering utprovas tröskelvärde, dvs minsta stimuleringsstyrka som ger diafragmautslag på alla fyra polerna i respektive elektrod. Stimuleringen börjar med 5-10 min/timme 4-8 ggr dagligen för att successivt ökas. Under inträningsperioden måste tröskelvärdena justeras dagligen i takt med att diafragma tränas upp. Då patienterna klarar 40 min stimulering kan man övergå till att stimulera 1-2 timmar i sträck. Så småningom kan patienterna använda stimulatorn hela den vakna tiden. Vi har hittills valt att rekommendera patienterna att använda stimulatorn under vaken tid och ha ventilator nattetid. Rutinen bygger på det obevisade antagandet att detta sparar frenikusnerverna och minskar risken för trötthet i diafragmamuskeln.

Det finns ytterligare en stimuleringsteknik som inte används vid SU. Man opererar då istället in stimulatorer vid frenikusnervens motorändplatta i diafragma, dvs där nerven möter muskelfibrerna. Vid operationen går man in nedanför diafragma vilket förmodas minska riskerna för pneumothorax eller hemothorax. Elektroderna passerar genom huden och ansluts till en extern givare. Detta system har bedömts som mera osäkert pga elektrodernas penetration av huden med risk för associerad infektion. Man kan dock förvänta sig en teknisk utveckling som gör att även detta system blir slutet.

Då patienter med totalt ventilatorbehov remitteras för frenikusstimulatoroperation planeras patienterna först in för undersökning av nervfunktionen. Klinisk Neurofysiologi genomför testning av frenikusnerv och diafragma. Patienternas totala hälsotillstånd värderas. Väntetiden från remiss till intag är ca 1-3 månader och styrs av beläggningen på avdelningen samt tillgång på undersökningstider vid Klinisk Neurofysiologi. Vid positivt test sätts patienterna upp på väntelista för operation. Väntetiden är även här ca 1-3 månader. Efter träning av diafragma med successivt ökad stimuleringsstid kan detta ske delar av dygnet eller hela dygnet. Om stimuleringen används hela dygnet ersätter den konventionell ventilatorbehandling. Vid stimulering del av dygnet blir metoden ett komplement. Hittills har patienterna som opererats vid Sahlgrenska använt stimuleringen under den vakna delen av dygnet och använt ventilatorbehandling under sömnen.

3b Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde.

Principen bakom tekniken är att man genom elektrisk stimulering av frenikusnerverna kan återställa en adekvat andningsfunktion hos en undergrupp av patienterna, vilket gör att behovet av ventilatorbehandling helt eller delvis bortfaller.

Införandet av FS i behandlingen av ventilatorberoende ryggmärgsskadade patienter förväntas innebära ökad överlevnad och minskad sjuklighet i lunginflammationer och atelektaser eftersom andningsarbetet blir mer fysiologiskt. Vid ventilatorbehandling avkyls luften vid passage genom slangen och når luftvägarna via en kanyl direkt in i luftstrupen. Vid FS kan kanylen ofta proppas helt eller delvis vilket gör att huvuddelen av luften passerar genom näsan där det sker en fysiologisk uppvärmning av inandningsluften. Diafragmarörligheten gör att sekretmobilisering sannolikt blir enklare och sker mera fysiologiskt jämfört med den passiva uppblåsning av lungor som mekanisk ventilation innebär.

Man kan även förvänta sig en bättre livskvalitet eftersom ventilatorn gör patienten ”stigmatiserad” socialt. Frenikusstimulatorn är betydligt mindre än ventilatorn och har ett internbatteri med lång livslängd vilket ökar patientens rörlighet och minskar beroendet av strömförsörjning utifrån. Den ökar även patienternas möjlighet att vistas utomhus då känsligheten för kyla minskar. Då en patient med ventilator ska förflyttas behövs två personer för att säkra att ventilator och slang följer med. En person med frenikusstimulator kan förflyttas med hjälp av en person, vilket leder till ett minskat behov av assistanstimmar, således förväntad minskad kostnad för samhället.

3c **Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**

Kan elektrisk stimulering av frenikusnerverna hos patienter med kroniskt ventilatorbehov orsakad av traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen leda till ökad överlevnad, färre luftvägsinfektioner, ökad livskvalitet, minskat vårdbehov och färre komplikationer, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling?

3d **Ange PICO**

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

P Vuxna och barn med komplett traumatisk ryggmärgsskada ovanför C4, med intakt frenikusnerv, som via elektrisk stimulering kan få en fungerande diafragma-genererad andningsfunktion

I Elektrisk stimulering av frenikusnerven under hela eller delar av dygnet

C Invasiv ventilatorbehandling 24 timmar per dygn

O Överlevnad, behov av fortsatt ventilatorvård.
Lungfunktion inklusive respiratoriska infektioner, atelektaser, blodgaser och tidalvolym
Livskvalitet inklusive tal, lukt, smak, aktivitetsgrad
Andel av dygnet utan ventilatorbehov
Vårdbehov
Komplikationer

3e **Ämnesord.**

Ryggmärgsskador, diafragmanerv, elektrostimulering, respiratorer
Spinal cord injuries, Phrenic nerve, Electric stimulation, Ventilators, mechanical

4 **Sammanfattning av litteratursökning - Redovisas av biblioteket i bilaga 3**

Biblioteket utförde under november-december 2010 litteratursökningar i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL och PsycInfo samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Litteratursökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar.

Sammanlagt identifierades 1844 artiklar. Efter bortsortering av duplikat återstod 1398 abstracts varav 1332 exkluderades (ex fel typ av studie, stämde ej med PICO mm). 66 artiklar skrevs ut i fulltext och 25 artiklar av dessa exkluderades av biblioteket efter fulltextläsning. 40 artiklar och 1 rapport från Haute Autorité de Santé, Frankrike, skickades vidare till gruppen. 15 av dessa artiklar stämde med PICO och utgör underlag för rapporten. De kontrollerade studierna har granskats enligt mall. Artikelgranskningen baseras på SBU:s granskningsmallar (2008). Dessa mallar har utarbetats av Olle Nyren, Karolinska Institutet, Stockholm.

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limiteringar och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts samt artikelurval genomfördes av två bibliotekarier (ME och UWA), i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

5a **Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin**

Randomiserade studier saknas. Det finns en fransk HTA-rapport (2009) som omfattar bl.a. vårt PICO men även andra patientgrupper och det var inte möjligt att avgränsa vår frågeställning i materialet. Den har därför exkluderats. I den inkluderade litteraturen ingår fyra kohortstudier med kontrollgrupp som handlagts med fortsatt ventilatorbehandling. Ett generellt problem är att urvalskriterierna för respektive behandling inte anges klart. Det finns även betydande åldersskillnader mellan grupperna. Patientunderlaget i dessa fyra studier utgörs av 78 st med frenikusstimulering (FS) och 104 kontroller (= fortsatt ventilatorbehandling). Utöver detta finns ett antal fallserier utan kontroller som totalt omfattar 322 patienter.

Överlevnad

Utfallsmättet mortalitet anges i 11 arbeten, varav 4 med kontroller. Data i de kontrollerade studierna är svårtolkade pga stora variationer i uppföljningstid och anmärkningsvärda skillnader i ålder mellan FS- och kontrollgrupper. Samtliga dessa studier bedöms därför vara av låg kvalitet (se tabeller). De 7 fallserierna har uppföljningstider mellan 6 mån och drygt 20 år och bedöms eftersom kontroller saknas vara av låg kvalitet. Det finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd för en skillnad mellan FS och fortsatt mekanisk ventilation vad gäller utfallsvariabeln mortalitet (GRADE ⊕).

Lungfunktion inkluderande luftvägsinfektioner, atelektaser, blodgaser, tidalvolym

I två kontrollerade studier som bedöms vara av låg kvalitet har förekomsten av luftvägsinfektioner utvärderats. Escarin och medarbetare (1994) finner en signifikant lägre frekvens av pneumonier, och Hirschfeldt (2008) en lägre förekomst av luftvägsinfektioner (definierat som feber, leukocytos och ökad sputumproduktion) hos patienter med FS jämfört med mekanisk ventilation. Betydande skillnader vad gäller ålder och oklara inklusionskriterier gör data mycket svårtolkade. I ett försök att korrigera för åldersfaktorn har man i Hirschfeldt (2008) som kontroll jämfört frekvensen av luftvägsinfektioner under perioden 120 dagar innan diafragmastimulatorens sattes in, dvs när bägge grupperna hade ventilatorbehandling. Under den perioden såg man ingen signifikant skillnad mellan grupperna ($p = 0.888$). I en retrospektiv studie har förekomsten av atelektaser jämförts mellan en grupp patienter med frenikusstimulering och en med ventilatorbehandling. I studien sågs ingen signifikant skillnad (33 vs 46%). Vad gäller lungfunktion i övrigt ger FS goda tidalvolym (2 studier) och normala blodgaser (1 studie). Effekten verkar inte avta med tiden. Sammanfattningsvis finns det ett otillräckligt vetenskapligt stöd för en gynnsam effekt av frenikusstimulering på risken för luftvägskomplikationer, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling (GRADE ⊕).

Livskvalitetsrelaterade variabler

Tal

Två kontrollerade studier, en retrospektiv och en prospektiv, har talförmåga och talkvalitet som utfallsmått. I den retrospektiva studien (Hirschfeldt 2008) fann man en bättre kvalitet på talet med FS, mätt med en sexgradig subjektiv skala. I Escarin (1994) anges 88% i FS gruppen och 77% i ventilatorgruppen ha "begripligt tal" (n.s.).

Luktsinnet rapporteras i en okontrollerad studie (Adler 2009) bli signifikant bättre under FS jämfört med under den föregående perioden med ventilatorbehandling.

Fyra kontrollerade studier har utfallsmåtten återgång till arbete eller studier, samt eget boende. Hirschfeldt 2008 anger att flera i FS gruppen återgick till arbete-studier, men tolkningen försvåras av att den gruppen var yngre. Två kohortstudier med kontroller finner större andel återgång till eget boende i FS gruppen (Carter 1987, Escarin 1994), dock fanns det även här en betydande åldersskillnad mellan grupperna.

Livskvalitet mätt med icke validerat instrument anges förbättrad efter stimulering i en studie där patienten är sin egen kontroll ("före-efter-design") (Adler 2009).

Sammantaget finns det ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att frenikusstimulering förbättrar livskvalitetsrelaterade variabler jämfört med fortsatt ventilatorbehandling (GRADE ⊕).

Två kontrollerade studier anger utfallsmått vårdbehov, mätt i vårdtid samt i tidsåtgång för att sköta patienten. I en retrospektiv studie (Escarin 1994) anges 7/9 FS patienter respektive 4/13 ventilatorpatienter ha kunnat skrivas ut till vård i hemmet ($p < 0.04$). I Hirschfeldt 2008 redovisas vårdbehovsdata på ett sådant sätt att de är omöjliga att tolka. Det finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd för att det uppstår ett minskat vårdbehov vid frenikusstimulering, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling (GRADE ⊕).

Sammanhängande tid utan ventilatorbehov

En artikel med kontroll har angivet tid i FS och tid i ventilator, med en uppföljningstid av 4 resp 6 år. 7/10 använde FS 24 h. 10 fallrapporter finns med uppföljningstid i FS från 0,5-21 år. FS används 24 h hos 30-55% av patientmaterialet. Övriga använder ventilator eller spontanandas resterande tid.

Komplikationer

En kontrollerad studie angav behov av tracheasugning (=komplikation till ventilatorbehandling), som föreföll vara lägre i FS gruppen. Statistisk analys gjordes ej. 3 fallstudier rapporterade ingreppsrelaterade infektioner och angav dem till 2-15 %. En tidig studie (Glenn 1976) redovisar betydande andel tekniska komplikationer (6/37) men detta anges inte som något problem i senare studier. Komplikationsrisken vid frenikusstimulering bedöms vara otillräckligt belyst i den identifierade litteraturen.

5b Resultattabeller per utfallsmått - bilaga 1 (Appendix 1 Outcome tables)

5c Exkluderade artiklar - bilaga 2 (Appendix 2 Excluded articles)

5d Pågående vetenskapliga studier?

En sökning i clinicaltrials.gov (2010-10-21) med sökorden *phrenic nerve* gav 18 träffar. Endast 1 träff var delvis relevant för frågeställningen. Denna studie, med utfallsvariabel sväljningsbesvär/aspirationrisk, har av okända skäl avbrutits.

6 Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

Vilken specialistförening eller sektorsråd?

7a Etiska konsekvenser

I hälso- och sjukvårdslagen portalparagraf (§2) anges att ”Målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården skall ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård skall ges företräde till vården.”

De individer som mist kontakten med kroppen nedanför hakan är en särskilt utsatt patientgrupp med stort behov av hälso- och sjukvård. Gruppen drabbade individer är liten vilket begränsar möjligheterna att göra vetenskapliga studier av god kvalitet. Ställs samma höga krav på vetenskaplig evidens för behandlingar vid dessa typer av sjukdomar, som vid vanligt förekommande sjukdomar med goda möjligheter att göra vetenskapliga studier av hög kvalitet, uppstår svårigheter att uppfylla hälso- och sjukvårdslagens portalparagraf. Denna värdekonflikt kan belysas genom att genomföra en etisk analys och utgå från sjukvårdens värdegrund.

Patienternas människovärde, integritet och livskvalitet stärks framför allt genom möjligheterna att leva ett mera aktivt liv både i arbete och under fritid, samtidigt minskar graden av stigmatisering genom att andningshjälpmedlen tar mindre plats och inte består av slangar och apparater belägna utanför patientens kropp. Tracheostomin kan proppas och döljas med en halsduk. Den privata sfären ökar också genom minskat behov av personlig assistans. Metodens hälsovinster har betydelse fram för allt genom ökad livskvalitet men påverkar även möjligheterna till ett aktivt liv. De uppräknade omständigheterna gör även att patientens möjlighet till självbestämmande ökar.

För patientens närmaste innebär FS även en ökad livskvalitet dels av de skäl som angivits vara viktiga för patienten men kanske har den störst betydelse för den ökade möjligheten till nära kontakten med förekommande småbarn.

Med hänsyn till patientgruppens beroendesituation och därigenom utsatta läge är behovs- och solidaritets princip särskilt tillämplig.

Den etiska analysen visar att FS stärker flera av de i sjukvårdens värdegrund ingående värdena och principerna för patienter med en traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen vid eller ovan fjärde halsryggssegmentet

Mot detta får vägas etiska problem med att i rutinsjukvård införa en otillräckligt utvärderad teknik på denna svårt drabbade patientgrupp.

7b Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Metoden är dyr för den remitterande kliniken och där finns en risk för undanträngning av annan vård. Vårdtiden för utredning, operation, inträning och uppföljning är relativt kort, sammanlagt ca 6-8 veckor fördelat på 4-5 perioder och då antalet patienter är få är undanträngningsrisken av detta skäl inte stor. Å andra sidan kommer den eventuellt att spara pengar om antalet luftvägsinfektioner minskar och om patienten kan klara sig med mindre hjälp av personliga assistenter. Eventuella besparingarna och kostnader kommer sannolikt att uppstå inom skilda sektorer av sjukvårdssystemet.

8a När kan den nya teknologin börja användas?

Tekniken är redan införd men i begränsad omfattning. Den första patienten opererades 2004. Därefter opererades en patient 2007, en 2008, två patienter 2010 och en patient 2011. Kompetensen att i Sverige operera in och justera stimulatorn finns endast vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Detta innebär att patienter kommer att remitteras även från andra landsting och vården får karaktären av rikssjukvård. Redan idag är tre av patienterna som opererats/står på väntelista patienter bosatta utanför Västra Götalandsregionen. Antalet nya fall visar tendens att öka, sannolikt relaterat till bättre akut omhändertagande på olycksplatsen som gör att patienter som tidigare avled nu räddas med hjälp av hjärt-lungräddning.

8b Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Nej

8c Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Ja, de måste lära sig att starta och stänga av FS-systemet. Samtidigt medför införandet av ytterligare en metod att säkra andningsfunktionen en ökad trygghet för både sjukhuspersonal och personliga assistenter.

8d Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Användande av FS kräver testning av frenikusnervfunktion utförd av Klinisk Neurofysiologi, implantation av systemet utfört av thoraxoperation samt eftervård inom ThoraxIVA. Eftervård och inträning sker på Ryggmarggsskadeenheten avd 28. Metoden kommer inte att påverka annan verksamhet inom VGR. Patienter kommer att remitteras från hela landet då ingen annan klinik utför dessa inläggningar idag.

9a Nuvarande kostnader?

Nuvarande kostnad för hantering av dessa patienter består av flera delar: det akuta omhändertagandet inkluderande intensivvård, tidig rehabilitering på spinalskadeenhet (medelvårdtid 148 dagar), ev. en mellanperiod på annan rehabiliteringsklinik, och stöd för vård i hemmet inkluderande hantering av ev. luftvägsinfektioner etc. Merparten av dessa kostnader kommer att kvarstå även efter ev. införande av frenikusstimulering. De kostnader som ev. kan påverkas är ökade vårdkostnader relaterade till själva stimulatoringreppet, som sedan ev. kan balanseras av ett minskat behov av personlig assistans under den efterföljande vården i hemmet. Det förväntas även uppstå ett minskat behov av sjukhusvård pga ventilatorrelaterade lungkomplikationer. Den sammanlagda kostnaden för detta vårdbehov är mycket svårt att beräkna.

9b Förväntade kostnader med nya teknologin?

Kostnaden för en konkret patient som endast vårdats för inläggning av frenikusstimulator: Vårdtid totalt 57 dygn. Total kostnad: 1.308.000 SEK, varav basal vårdkostnad 544.000, material 527.000 (frenikusstimulatorn), övervakning 129.000, röntgen 34.500:- och operation 41.000:-. Patienten vistades inom intensivvård ca 1 dygn och drygt 25 röntgenundersökningar genomfördes.

9c Totala kostnadsförändringar?

Sannolikt kommer 1-2 stimulatorer att opereras in årligen varav de flesta utgörs av patienter boende utanför VGR. Besparingar i vårdkostnader kan förväntas då patienterna i minskad utsträckning drabbas av pneumoni efter FS-implantation. Pneumoni hos ventilatorberoende patient kräver oftast sjukhusvård. Om patienterna klarar 24h stimulering så minskar behovet av vaken assistans nattetid. Idag behövs oftast 2 assistenter nattetid för att kunna hantera hostmaskin, slempropp vid behov. Detta behov förväntas minska till en person. Personlig assistans kostar i genomsnitt drygt 450.000/person och år. Om assistansbehovet blir en person nattetid minskar utgiften för assistans med ca 15 %.

9d Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? verksamhet/område/sjukhus)

Det saknas idag budgeterade medel för frenikusstimulator. Detta är svårbudgeterat bl.a. eftersom det i många fall rör sig om utomlänspatienter.

9e Finns hälsoekonomiska analyser?

Kostnadseffektiviteten är inte känd och ej analyserad.

10a Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Det saknas idag kontrollerade randomiserade studier avseende tekniken. Publicerade studier inkluderar ofta ett heterogent patientmaterial med varierande grad av behov av andningsstöd och inklusions/exklusionskriterierna för att få/ej få FS är ofta ofullständigt redovisade. Det är angeläget att man tar fram gemensamma kriterier för hur patienter skall väljas ut för frenikusstimulering. Vilken komorbiditet kan tillåtas? Skall feta människor exkluderas eller bara sådana med Obesitas Hypoventilation Syndrome (tidigare "Pickwicksyndrom" patienter med andningssvikt pga fetma)? Skall patienter med skolios uteslutas? Skall patienter med lungsjukdom exkluderas (t. ex. astma och KOL). Inträningen förefaller kunna medföra försämrad talfunktion då luftflödet under träningsfasen är mindre. Detta kräver viss motivation hos patienten för att genomföra träningsprocessen. Detta bör värderas både pre- och postoperativt.

En nyckelvariabel i sammanhanget är livskvalitet, men variabeln har utvärderats med ovaliderade skalor. Detta är i viss mån förståeligt eftersom validerade skalor inte tar upp nyckelfaktorer i denna mycket speciella patientgrupp. Det finns ett stort behov av ytterligare kontrollerade studier av effekter på livskvalitet.

Troligen är det inte möjligt att genomföra kontrollerade, randomiserade studier som jämför frenikusstimulering och ventilatorbehandling därför att antalet patienter med komplett ryggmärgsskada ovan C4-nivå är litet, för att flera olika teknologier används och för att teknologin dessutom är under snabb utveckling, samt för att det verkar som om patienterna själva helst väljer frenikusstimulering. Troligen kommer vi även i fortsättningen få förlita oss på kontrollerade kohortstudier och rena fallserier.

10b Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Ja

Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

Patientnytta av frenikusstimulering vid traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen med upphävd spontanandning

Frågeställning:

Kan elektrisk stimulering av frenikusnerverna hos patienter med kroniskt ventilatorbehov orsakad av traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen leda till ökad överlevnad, färre luftvägsinfektioner, ökad livskvalitet, lägre vårdbehov eller färre komplikationer, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling?

PICO

- P** Vuxna och barn med komplett traumatisk ryggmärgsskada ovanför C4, med intakt frenikusnerv, som via elektrisk stimulering kan få en fungerande diafragma-genererad andningsfunktion
- I** Elektrisk stimulering av frenikusnerven under hela eller delar av dygnet
- C** Invasiv ventilatorbehandling 24 timmar per dygn
- O** Överlevnad, behov av fortsatt ventilatorvård.
Lungfunktion inkl respiratoriska infektioner, atelektaser, blodgaser och tidalvolym
Livskvalitet inkl tal, lukt, smak, aktivitetsgrad
Andel av dygnet utan ventilatorbehov
Vårdbehov
Komplikationer

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrup:

Frenikusstimulering som alternativ till kronisk ventilatorbehandling hos vuxna och barn med komplett ryggmärgsskada ovan C4 nivå och som saknar egen andning.

Evidensläge:

Litteratursökningen identifierade 15 publicerade studier varav fyra hade en kontrollgrupp, de övriga var fallserier. Inga randomiserade studier påträffades. Patientunderlaget i de kontrollerade studierna var 78 med FS och 104 med mekanisk ventilation. Utöver detta finns ett antal fallserier utan kontroller som totalt omfattade 322 patienter.

Det fanns i de kontrollerade studierna betydande ålderskillnader mellan kontroll och interventionsgrupp, och grunden för allokering var oklar. Samtliga dessa studier åsattes ett lågt bevisvärde (se bilaga 1).

Studerad patientnytta och risker:

Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕) för en minskad mortalitet, minskad risk för luftvägskomplikationer, minskat vårdbehov eller förbättrad livskvalitet vid frenikusstimulering, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling. Komplikationsrisken bedöms vara otillräckligt belyst.

Etiska aspekter:

Alla människors lika värde och rätten till en god hälsa, jämlik vård samt principen att den som har största behovet ska ha företräde till vården är i hög grad tillämpliga på denna mycket hårt drabbade patientkategori.

Ekonomiska aspekter:

Kostnaden för stimulator, vårdtid i samband med utredning, operation och inträning har analyserats och befunnits vara ca 1,5 milj/pat. Det finns en potential för en besparing i form av ett ev. minskat vårdbehov pga lungkomplikationer och ett förväntat minskat behov av personlig assistans. Hälsoekonomiska studier som värderar dessa aspekter saknas. Incidensen uppskattas till 5-9 patienter/år i Sverige, varav majoriteten är utomlänspatienter.

Sammanfattning av evidensläget:

Det är idag tekniskt möjligt att ventilera denna patientgrupp genom frenikusstimulering under en stor del av dygnet men det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕) för en minskad mortalitet, minskad risk för luftvägskomplikationer, minskat vårdbehov eller förbättrad livskvalitet vid frenikusstimulering, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling. Komplikationsrisken är också otillräckligt belyst.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Verksamhetschef Thomas Lindén, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU) /Sahlgrenska sjukhuset. En arbetsgrupp ledd av Ann-Katrin Karlsson, vårdenhetsöverläkare, docent, avd 28 Ryggmärgsskadeenheten, Neurologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU) Jacob Gäbel, specialitläkare, Thoraxkirurgi, Mats Hemlin, överläkare Lungmedicin och Allergologi, Magnus Nordin, överläkare Neurosjukvård, Klinisk Neurofysiologi, samtliga från SU/Sahlgrenska sjukhuset har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA-rapporten

Från HTA-centrum har Henrik Sjövall, professor, (huvudansvarig) Lennart Jivegård, universitetslektor, Maud Eriksson, bibliotekarie, SU/Östra sjukhuset samt Ulla Wikberg-Adania, Bibliotekarie SU/Mölnads sjukhus, varit ansvariga.

HTA-rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Birgitta Archenholtz, med dr, handläggare övergripande verksamhetsplanering

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2011-04-06. Projektet har pågått under perioden 2010-10-19—2011-04-06. Uppdatering av litteratursökning genomfördes december 2010.

Göteborg 2011-04-06

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh
Professor
Magnus Hakeberg,
Professor
Thomas Franzén
Bibliotekschef
Lennart Jivegård,
Universitetslektor

Peter Johansson
Med.dr, Överläkare
Anders Larsson
Överläkare
Ola Samuelson,
Docent
Henrik Sjövall
Professor

Maria Skogby
Med dr, Vårdenhetschef
Annika Strandell
Docent
Therese Svanberg
HTA-bibliotekarie
Margareta Warrén Stomberg
Universitetslektor

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

Benefit of phrenic nerve stimulation for patients with complete traumatic lesion of the spinal cord and loss of spontaneous breathing

Question at issue:

Can electric phrenic nerve stimulation, for patients with chronic need of mechanical ventilator, caused by complete traumatic lesion of the spinal cord improve survival, reduce respiratory tract infections, improve quality of life, reduce hospitalization rates, and reduce complications, compared to continued ventilator treatment?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Adults and children with complete traumatic lesion of the spinal cord, above C4, with intact phrenic nerve, where electric stimulation can induce functional diaphragm generated respiratory function.
- I = Electric stimulation of the phrenic nerve, continuously or parts of the day.
- C = Invasive ventilator treatment, 24 hours a day.
- O = Survival; Need of continued ventilator treatment; Pulmonary function, including atelectasis, blood gases, tidal volume; Quality of life, including speech, olfaction, taste, activity level. Hours per day without a mechanical ventilator; Need of hospitalization; Complications.

Summary of the health technology assessment:

Method and patient category:

Phrenic nerve stimulation as an alternative to continuous ventilator treatment, in adults and children with complete spinal cord injury above C4, and with absence of spontaneous breathing.

Level of evidence:

The literature search resulted in 15 published studies, four of which had control groups, and eleven case-series. No randomized trials were found. The total numbers of participants in the controlled studies were 78 with phrenic nerve stimulation, and 104 with mechanical ventilation. In addition, the case-series comprised a total of 322 patients, without controls.

In the controlled studies, there were considerable age differences between the control and intervention groups, and the allocation approach was unclear. All of these studies were assigned a low level of evidence (see appendix 1).

Studied patient benefits and risks

There is insufficient evidence (GRADE ⊕) for reduction in mortality, reduced risk for respiratory tract infections, decreased hospitalization, or improved quality of life, with stimulation of the phrenic nerve, compared to continued ventilator treatment. The risk of complications is considered insufficiently elucidated.

Ethical aspects:

The equal value of all people, and the right to good health, equitable health care, and the principle of prioritizing the one with the greatest need in the given health care context, are all highly relevant for this severely affected patient category.

Economical aspects

The cost of a phrenic nerve stimulator, hospital time during examination, surgery, and training has been analyzed and estimated to approx. 1.5 million SEK/patient. There are potentials for savings, by reduction of hospitalization due to pulmonary complications, and an expected reduction in the need of personal care assistance. There are no health economic studies available. The incidence is estimated to 5-9 patients/year in Sweden, the majority being patients from other parts of Sweden

Concluding remarks

It is today feasible to ventilate this patient group by stimulation of the phrenic nerve during most of the hours of a day, but there is insufficient evidence (GRADE ⊕) for a reduction in mortality, a reduced risk for respiratory tract infections, decreased hospitalization, or improved quality of life, by using stimulation of the phrenic nerve instead of continued ventilator treatment. Moreover, the risk of complications is insufficiently elucidated.

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

Göteborg, Sweden, 2011-04-06

Christina Bergh, Professor, MD.

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

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Carter	1987	Retrospektiv, kohort med kontroller Alla totalt beroende av MV vid första utskrivn	18 FS/19 MV	0	39 % mortalitet 48 mån överlevnad från skada, 17 månaders överlevnad från FS op till död. Av de 61 % som överlevde var medelöverlevnad 60 mån från skada resp 47 mån från FS op	32 % mortalitet 13 mån överlevnad från skada till död Av de 68 % som överlevde var medelöverlevnaden 76 mån, max 14,5 år	Studietid 1968-1985 Urvalskrit till FS ej angivna MV-gruppen heterogen, av de 13 som överlevde var det 10 som hade 24h behov av MV, resten 0-12 timmar	Låg (oklara urvalskriterier)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV/	4 exkl , MV	1 avled efter 1100 dagar med FS Oklar dödsorsak Övriga hade en uppföljningstid av 185-3438 dagar (medel 1100) från FS implantation. Medelålder 10,6 år 8 traum /1 icketraum	4 avled efter 190-2000 dagar räknat från skadedatum. Dödsorsak klar i 3/4 Övriga 13 har en uppföljningstid av 190-1275 (medel 630) dagar räknat från skadedatum Medelålder 35 år (p<0,01) 9 traum/4 icketraum	Observationstid 1981-1991 Både kompletta och inkompletta skador i båda grupperna. Olika utgångspunkt vid beräkning av överlevnad. Oklart om medelåldern beräknats för skadedatum eller inklusionsdatum	Låg (oklara urvalskriterier, stora åldersskillnader)
Hirschfeldt	2008	Prospektiv kohort med kontroll Skadenivå C0-C3 57 komplett skada 7 inkomplett skada	32 FS /32 MV	0	12 avled, 3 avled pga resp.infektion Uppföljntid medel 3,4 år (0,6-15,9) Ålder 29 (9-71)	14 avled, 10 avled pga resp.inf (p<0,05) Uppföljntid medel 3,6 år (0,1-10,7) Ålder 53 (6-77) p<0,005	1987-2006. Ingen skillnad i kumulativ överlevnad	Låg (oklara urvalskriterier, stora åldersskillnader)
Watt	2010	Retrospektiv kohortstudie med kontroll	19 FS/ 36 MV		Högre överlevnad, siffror ej angivna, Uppföljntid ej angivet Skev åldersfördeln – yngre pat		Skadenivåer ej preciserade för MV och FS	Låg (inga bedömbara kvantitativa data)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		

Elefteriades	2002	Fallserie Retrospektiv Skadenivå C1-C2 10 st Hjärnstam 2 st 9 traum skada 3 icketraum	12	0	Uppföljningstid medel 8,8 år 2 pat avled , efter 10 år resp efter 1 år i FS heltid Uppföljningstid överlevande: 6,5-18 år		Uteslöt de som ej uppnådde fulltidsstim	Låg (inga kontroller)
Glenn	1976	Retrospektiv fallserie 27 st C1-C2 10 st C3-C5 34 trauma 3 icketrauma varav 1 inkomplett	37	0	10 avled, 1 heltidsFS efter 20 mån, övriga ej angiven överlevnadstid. Uppföljntid 0,5-5 år		1971-1976, dödsorsak känd hos 7 (infektioner) 8 var i gruppen som ej nådde fulltidsstim	Låg (inga kontroller)
Onders	2009	Prospektiv Fallserie 50 ryggmärgsskad 38 ALS	50 RMS /38 ALS	1 ej stimbar	5 avled i RMS grupp, anges ej när Uppföljntid totalt medel 2,0 år (0,5-8 år) RMS		2000-2007. Dödsorsak anges ej . Ej relaterat till stimuleringen Blandad patgrupp	Låg (inga kontroller)
Khong	2010	Retrospektiv Fallserie	19 14 RMS	1	3 RMS pat avled 4 ytterligare avled diagnos okänd Anges ej överlevnadstid Uppföljntid överlevande 1-21 år med FS		2000-2008 Dödsorsak ej angiven hos 6 Blandad pat grupp Patientkaraktäristika oklara	Låg (inga kontroller)
Sharkey	1989	Retrospektiv Fallserie, Skadenivå C1-C2 13 st Hjärnstamskada 2 Traumatisk skada 15	15	1	6 avled, Uppföljntid med FS 0,5-17,5 år Uppföljntid överlevande: 2,5-18 år		Dödsorsak angiven för 5 av 6. 1970-1988	Låg (Inga kontroller)

Bilaga 1**Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad**

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Mayr	1993	Retrospektiv fallserie Skadenivå C0-C3 12 traum.skada 3 icketraum.	15		4 avled 7-60 mån efter FS start Uppföljntid överlevande medel 43 mån (5-83)			Låg (inga kontroller)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Pneumoni, atelektas

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Hirschfeldt	2008	Prospektiv kohort med kontroll Skadenivå C0-C3 57 komplett skada 7 inkomplett skada Mätning av antalet luftvägsinfektioner/100 dagar.	32 FS/32 MV	0	Period 1: 1,43 Period 2: 0*** Period 3: 0*** (***: p<0.001)	Period 1: 1,33 Period 2: 2.07 Period 3: 0,14	Delat upp uppföljning 3 perioder, 1: på sjukhus 120 dagar före frenikusstimulatorn satts in, 2: Därefter fram till utskrivning till boende. 3 minst ett år efter utskrivning. FS: 29 år, MV: 53 år. Utfallsmått, antal luftvägsinfektioner/100 dagar	Låg (oklara urvalskriterier, stor åldersskillnad)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 Frenikusstimulering/ 17 ventilatorbehandling	4	Atelektaser 33 % Pneumonier: 33 %	Atelektaser 46 % n.s. Pneumonier: 84 %, signifikans ej angiven	Follow up för ventilatorpat 190-2000 dagar och för frenikusstimulerade pat 185-3438 dagar Atelektasernas storlek ej angivna Hur pneumonierna diagnosticerades anges ej. FS: 11 år, MV: 35 år!	Låg (stora åldersskillnader mellan grupperna!)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Lungfunktionsdata

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Elefteriades	2002	Fallserie Retrospektiv Skadenivå C1-C2 10 st Hjärnstam 2 st 9 traum skada 3 icketraum	12	0	FS gav tidalvolym som var större eller lika med uträknat basalbehov Uppföljningstid 0,5-18 år efter impantation av FS. Individuella tidalvolymdata		Viss diskrepans mellan text och tabell då i den senare tidalvolymen vid FS hos 5/12 är lite lägre än uträknat basalbehov Primära exklusions- och inklusionskriterier för FS saknas.	Låg (fallserie)
Onders	2007	Retrospektiv fallserie Skadenivå C2 9 trauma, 1 icketrauma Yngre än 18 år vid skada	10	0	FS gav tidalvolym som var större än uträknat basalbehov hos samtliga patienter. Motorendpointstim. Individuella tidalvolymdata			Låg (fallserie)
Elefteriades	2002	Retrospektiv fallserie. Komplet ryggmärskskada ovan C3.	12	0	Adekvata blodgaser på samtliga patienter (snarast hyperventilerade) Uppföljningstid 0,5-18 år efter impantation av FS. Individuella blodgasdata		Primära exklusions- och inklusionskriterier för frenikusstimulerion saknas.	Låg (fallserie)
Sharkey	1989	Retrospektiv Fallserie, Skadenivå C1-C2 13 st Hjärnstamskada 2 Traumatisk skada 15	15	1	Tidalvolym angiven			Låg (fallserie)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Sammanhängande tid utan ventilator

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Carter	1987	Retrospektiv kohort med kontroll	18 FS/19 MV Alla totalt beroende av MV vid första utskrivn	0	7 st 24 h FS 3 st 13-18 h FS (MV resterande tid) 1st 0 tim Överlevande FS patienter (11 st 1985) har haft stimulator i 47 månader i genomsnitt.	10 st 24 h, totalt ventilatorberoende 2 st 8-12 h delvis ventilatorberoende 1 st 0 h ej ventilatorberoende Uppföljntid medel 76 mån, max 14,5 år	Inklusion och exklusionskriterier till FS anges ej. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering?	Låg (oklart hur FS-patienterna valts ut)
Ahlsheklee	2008	Retrospektiv fallserie 36 undersökta: 29 traum skada 1 spinal meningit 1 transversell myelit 5 oklar etiologi	26 inkluderade – hade stimbar frenikusnerv	10 av 36 saknade signifikant diafragma rörlighet vid perkutan FS	56 % FS 24 h Uppföljningstid max 6 år 24 % FS deltid utan behov av vent resterande tid 20 % i träningsfas 1-2 mån uppföljntid		I förhållande till andra arbeten väl beskrivet vilka som exkluderades primärt från diafragmastimulering: pågående infektion eller infektion de senaste 3 mån, signifikant skolios eller bröstkorgsdeformitet, uttalad fetma, tidigare inplanterad stimulator såsom pacemaker eller defibrillator, psykiatrisk sjukdom som demens eller schizofreni eller oförmåga hos patient eller vårdgivare att följa protokollet. Oklart hur information om tid i stimulator inhämtats. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering? Motorendpoint stimulering. Oklart vad deltid utan ventilator betyder, anges ej hur länge stim pågått (Pat: 25 traum, 1 infekt)	Låg (fallserie)
Elefteriades	2002	Retrospektiv, fallserie Skadenivå C1-C2 10 st Hjärnstam 2 st 9 traum skada 3 icketraum	12	0	6 st FS 24 h, 10-18 år uppföljning 1 st FS deltid 6 år 3 övergått till MV 2 pga socioekonomiska skäl 1 pga medicinska skäl ej relaterade till FS			Låg (fallserie)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Sammanhängande tid utan ventilator

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Glenn	1976	Retrospektiv fallserie 27 st C1-C2 10 st C3-C5 34 trauma 3 icketrauma varav 1 inkomplett	37	0	10 st FS 24 h 10 st FS > 50 % 14 st FS < 50 % Uppföljtid 0,5-5 år		Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas Flera av de som ej hade heltidsstim hade spontanandning resterande tid. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering? Oklart hur information om tid i stimulator inhämtats	Låg (fallserie)
Onders	2007	Retrospektiv fallserie Skadenivå C2 9 trauma, 1 icketrauma Yngre än 18 år vid skada	10	0	4 st FS 24 h 5 st FS dagtid 2 st träningsfas Uppföljtid ej angiven		Motorendpoint stimulering. Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas. Oklart hur många år som patienterna haft stimulator. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering? Oklart hur information om tid i stimulator inhämtats	Låg (fallserie)
Onders	2009	Prospektiv fallserie 50 ryggmärgsskad 38 ALS	50 RMS/38 ALS	1 ej stimbar	96 % FS >4 h >50 % använde FS 24 h Uppföljtid totalt medel 2,0 år (0,5-8 år) RMS		Motorendpoint stimulering. Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas. Oklart hur många år som patienterna haft stimulator. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering? Oklart hur information om tid i stimulator inhämtats	Låg (fallserie)
Sharkey	1989	Retrospektiv, fallserie Skadenivå C1-C2 13 st Hjärnstamskada 2 Traumatisk skada 15	15	1	13 st 24 h FS 1 st deltid FS –dagtid Uppföljtid 0,5-18 år		Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas. Oklart hur information om tid i stimulator inhämtats	Låg (fallserie)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Sammanhängande tid utan ventilator

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		

Weese-Mayer	1996	Retrospektiv , fallserie Skada C0-C3	64 st (36 barn 29 vuxna)	9	13 st 24 h FS 9 st FS deltid dagtid 1 st FS deltid nattetid 2 st FS deltid 1 st ej anv FS uppföljntid medel 2,1 år		Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas. Varför klarade inte alla 24 tim diafragmastimulering? Barngruppen innehåller central hypoventsyndrom, bedöms därför ej här.	Låg (fallserie)
Mayr	1993	Retrospektiv fallserie Skadenivå C0-C3 12 traum.skada 3 icketraum.	15		11 pat anv FS uppföljntid medel 43 mån (range 5-83)		Anges ej tid i stim	Låg (fallserie)
Khong	2010	Retrospektiv fallserie	19	8 avlidna	Tid i FS anges ej Uppföljntid medel 13 år (1-21år)		Patientkaraktäristika oklara Primära inklusion och exklusionskriterier för FS saknas. Uppgifter saknas om antalet timmar per dygn som pat stimuleras.	Låg (fallserie)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Vårdbehov

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	Vårdtid: 370 dagar	Vårdtid: 569 dagar	Stat ej beräknad	Låg (oklara urvalskriterier, stor åldersskillnad)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	Tidsåtg för att sköta: 334 min/mån	Tidsåtg för att sköta: 580 min/mån	Byta kanyl, sugning, testa batt Stat ej beräknad 8 FS/9/MV var traumatisk skada	Låg (oklara urvalskriterier, stor åldersskillnad)
Hirschfeldt	2008	Prospektiv kohort med kontroll Skadenivå C0-C3 57 komplett skada 7 inkomplett skada	32 FS/32 MV	0	Lång vårdtid	Lång vårdtid	Ingen skillnad	Låg (oklara urvalskriterier, stor åldersskillnad)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Livskvalitet särskilt lukt och smak

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Adler	2009	Prospektiv fallserie, före-efter design. Skadenivå C1-C3 8 trauma, 2 icketrauma	10	0	Lukt 35,2***	Lukt 17,2	Lukt mätt med ”luktpanel”. 9-27 = anosmi, 33-38 = normosmi.	Medelhög (gäller enbart luktvariabel)

Bilaga 1**Resultattabell per utfallsmått: Livskvalitet: Tal**

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Hirschfeld	2008	Prospektiv kohort med kontroll Skadenivå C0-C3 57 komplett skada 7 inkomplett skada	32 FS/32 MV	0	Tal anges bättre		Ej validerat instrument	Låg (stora åldersskillnader mellan grupper)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	Talförmåga 8/1	Talförmåga 10/3	N.S. Ej angett hur mätt	Låg (stora åldersskillnader mellan grupper)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Livskvalitet

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Adler	2009	Prospektiv fallserie, före-efter design Skadenivå C1-C3 8 trauma, 2 icketrauma	10	1	Förbättrad livskvalitet ("much improved") hos 9/10, 1/10 oförändrad.	SWLS score före 18+-4 ("slightly dissatisfied")	QOL mätt med SWLS QOL-skala (ovaliderad?)	Låg (utvalda patienter, ovaliderad skala)
Onders	2007	Retrospektiv fallserie Skadenivå C2 9 trauma, 1 icketrauma Yngre än 18 år vid skada	10	0	Patienttillsfredsställese hög		Frågeformulär – vem frågade, oberoende?? Motorendpointstim	Låg (fallserie)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	Nöjda: 8ja/1 nej	Nöjda: 3 ja/10 nej	Sign skillnad	Låg (oklart hur FS-patienterna valts ut, stor åldersskillnad FS-MV-grupp)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Livskvalitet, aktivitetsgrad

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Hirschfeld	2008	Prospektiv kohort med kontroll Skadenivå C0-C3 57 komplett skada 7 inkomplett skada	32 FS/32 MV	0	7/32 FS patienter till studier, 2/32 till arbete.	2/32 till studier, 0/32 till arbete	Patienter med fungerande frenikusnerv/diafragma fick välja, alla valde FS. Stora ålderskillnader MV-FS (53 resp 29 år) vilket kan förklara skillnader i rehabiliteringsfrekvens. QOL bedömt, men helt subjektivt och därför obedömbart.	Låg (oklara urvalskriterier, betydande ålderskillnader mellan grupper)
Carter	1987	Retrospektiv, kohort med kontroll Alla totalt beroende av MV vid första utskrivn	18 FS/19 MV	0	15/18 utskrevs till hemmet 6 mån senare 13/18 kvar	12/19 utskrevs till hemmet 6 mån senare 10/19	Urval till FS anges ej	Låg (oklara urvalskriterier)
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	7/9 utskrevs till hemmet*	4/13 utskrevs till hemmet	Sign skillnad men stor ålderskillnad mellan grpr. 8 FS/9/MV var traumatisk skada	Låg (oklara urvalskriterier, FS patienterna 11 år, MV-patienterna 35 år!)
Elefteriades	2002	Fallserie retrospektiv Traumatisk skada ovan C3	12	0	8 levde i hemmet		3 övergick till MV under uppföljntiden 2 av dessa institboende 1 dog under akuta tiden 9 trauma, 3 icketraumatisk	Låg (okontrollerad fallserie)
Mayr	1993	Retrospektiv fallserie Skadenivå C0-C3 12 traum.skada 3 icketraum.	15		11 överlevande bodde alla i hemmet Uppföljntid medel 43 mån (5-83mån)			Låg (okontrollerad fallserie)

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Komplikationer

Författare	År	Studiedesign	Antal patienter	Bortfall	Resultat per grupp		Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
					Intervention	Kontroll		
Esclarin	1994	Retrospektiv kohort med kontroll C1-C3 nivå 17 traum skada, 13 komplett skada 9 inkomplett skada	9 FS/17 MV	4 exkl , MV	Tracheasugning: 4± 0,8/dag	Tracheasugning 11± 2/dag	8 FS/9/MV var traumatisk skada	Låg (oklara urvalskriterier, bortfall i MV-gruppen)
Glenn	1976	Retrospektiv fallserie 27 st C1-C2 10 st C3-C5 34 trauma 3 icketrauma varav 1 inkomplett	37	0	FS fel 11, antennbrott 6 Infektion 5		34 traum/3 icketraum skada	Låg (fallserie)
Onders	2009	Prospektiv fallserie 50 ryggmärgsskad 38 ALS	50 RMS/38 ALS	1 ej stimbar	Kapnothorax 42 % Sårinfektion 2 %		Blandad patgrupp	Låg (fallserie)
Sharkey	1989	Retrospektiv fallserie Skadenivå C1-C2 13 st Hjärnstamskada 2 Traumatisk skada 15	15	1	Postop infektion 1 pat Systemfel fibros 1 pat			Låg (fallserie)

Bilaga 2

Författare Namn, årtal	Anledning till exklusion
Baer, 1990	mycket heterogent material, flera elektrodtyper och stimuleringsmetoder
Brouillette, 1994	icke-systematic review, dubbelpublikation
Brule, 1993	cervikal stimulering, mkt vag beskrivning av resultaten,
CEDIT, 1999	utlåtande från Cedit
Devine, 1996	opinion, blandad patientpopulation
Dibidino, 2009	technologibeskrivning
Dobelle, 1994	icke-systematisk review, opinion
Fodstad 1983	blandat patientmaterial
Fodstad 1985	blandat material
Fodstad, 1989	blandat material
Garrido-Garcia, 1998	blandad patientgrupp, ej separat redovisning av patienter i PICO
Glenn, 1973	föråldrad utrustning
Glenn, 1984	dubbelpublikation
Glenn, 1985	icke-systematic review, opinion, dubbelpublikation?

Bilaga 2

Författare Namn, årtal	Anledning till exklusion
Glenn, 1986	dubbelpublikation
Hunt, 1988	fel patientgrupp
Kawaguchi, 2000	teknisk beskrivning
MacLean, 1981	nervfortledning (= fel utfallsmått)
Miller, 1990	metodarbete, inga utfall
Nakajima, 1990	patientmaterialet ej beskrivet
Oakes, 1980	fel patientgrupp (blandad)
Oo, 1999	fel utfallsmått
Stauffer, 1978	blandat patientmaterial, föråldrad teknik
Vanderlinden, 1988	blandad patientgrupp
Weese-Mayer 1989	blandad patientgrupp
HAS report, 2009	fel PICO

Bilaga 3: Litteratursökningsprocessen

Fokuserad fråga:

Kan elektrisk stimulering av frenikusnerverna hos patienter med kroniskt ventilatorbehov orsakad av traumatisk tvärsnittslesion av ryggmärgen leda till ökad överlevnad, färre luftvägsinfektioner, ökad livskvalitet, minskat vårdbehov och färre komplikationer, jämfört med fortsatt ventilatorbehandling?

PICO

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

- P** Vuxna och barn med komplett traumatisk ryggmärgsskada ovanför C4, med intakt frenikusnerv, som via elektrisk stimulering kan få en fungerande diafragmagenererad andningsfunktion
- I** Elektrisk stimulering av frenikusnerven under hela eller delar av dygnet
- C** Invasiv ventilatorbehandling 24 timmar per dygn
- O** Överlevnad, behov av fortsatt ventilatorvård
Lungfunktion inklusive respiratoriska infektioner, atelektaser, blodgaser och tidalvolym
Livskvalitet inklusive tal, lukt, smak och aktivitetsgrad
Andel av dygnet utan ventilatorbehov
Vårdbehov
Komplikationer

Sökstrategi

PubMed 2010-11-22

spinal cord injury OR spinal cord injuries OR SCI OR spinal cord disease OR spinal cord diseases OR spinal cord disorder OR spinal cord disorders OR cervical cord OR quadriplegia OR tetraplegia OR paraplegia

AND

diaphragm pacing OR DP OR diaphragm pacing stimulation OR DPS OR electrophrenic stimulation OR ES OR functional electrical stimulation OR FES OR clinical magnetic stimulation OR CMS OR functional neurostimulation OR FNS OR functional electric stimulation of abdominal muscles OR FESAM OR electrophrenic nerve pacing OR EPP OR phrenic nerve pacing OR PNP OR phrenic nerve stimulation OR PNS OR phrenic OR electric stimulation OR electric stimulation therapy

AND

respiratory OR respiration OR breathing OR hypoventilation

Limits: Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish

661 träffar

EMBASE (OVID SP) 2010-12-07

spinal cord injury OR spinal cord injuries OR spinal cord disease OR spinal cord diseases OR spinal cord disorder OR spinal cord disorders OR SCI OR cervical cord OR quadriplegia OR tetraplegia OR paraplegia

AND

diaphragm pacing OR DP OR diaphragm pacing stimulation OR DPS OR electrophrenic stimulation OR ES OR functional electrical stimulation OR FES OR clinical magnetic stimulation OR CMS OR functional neurostimulation OR FNS OR functional electric stimulation of abdominal muscles OR FESAM OR electrophrenic nerve pacing OR ENP OR phrenic nerve pacing OR PNP OR phrenic nerve stimulation OR PNS OR phrenic OR electric stimulation OR electric stimulation therapy

AND

respiratory OR respiration OR breathing OR hyperventilation

Limits: Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish

471 träffar

CINAHL (EBSCO) 2010-12-08

spinal cord injury OR spinal cord injuries OR SCI OR spinal cord disease OR spinal cord diseases OR spinal cord disorder OR spinal cord disorders OR cervical cord OR quadriplegia OR tetraplegia OR paraplegia

AND

diaphragm pacing OR DP OR diaphragm pacing stimulation OR DPS OR electrophrenic stimulation OR ES OR functional electrical stimulation OR FES OR clinical magnetic stimulation OR CMS OR functional neurostimulation OR FNS OR functional electric stimulation of abdominal muscles OR FESAM OR electrophrenic nerve pacing OR ENP OR phrenic nerve pacing OR PNP OR phrenic nerve stimulation OR PNS OR phrenic OR electric stimulation OR electric stimulation therapy

AND

respiratory OR respiration OR breathing OR hyperventilation

Limits: Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish

199 träffar

PsycInfo (OVID SP) 2010-12-09

spinal cord injury OR spinal cord injuries OR spinal cord disease OR spinal cord diseases OR SCI OR spinal cord disorder OR spinal cord disorders OR cervical cord OR quadriplegia OR tetraplegia OR paraplegia

AND

diaphragm pacing OR DP OR diaphragm pacing stimulation OR DPS OR electrophrenic stimulation OR functional electrical stimulation OR FES OR clinical magnetic stimulation OR CMS OR functional neurostimulation OR FNS OR functional electric stimulation of abdominal muscles OR FESAM OR electrophrenic nerve pacing OR ENP OR phrenic nerve pacing OR PNP OR phrenic nerve stimulation OR PNS OR phrenic OR electric stimulation OR electric stimulation therapy

AND

respiratory OR respiration OR breathing OR hyperventilation

Limits: Danish, English, French, German, Norwegian, Swedish

444 träffar

The Cochrane Library 2010-10-21

phrenic OR diaphragm

AND

pacing OR stimulation

Cochrane reviews	16
Other reviews	1
Clinical Trials	43
Technology Assessment	1
Economic Evaluation	1

62 träffar

CRD 2010-10-21

phrenic OR phrenicus

DARE	5
NHS	0
HTA	1

6 träffar

SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen 2010-10-21

Inget relevant

DACEHTA 2010-10-21

Inget relevant

Referenslistor

1 träff

Exklusions- och inklusionskriterier

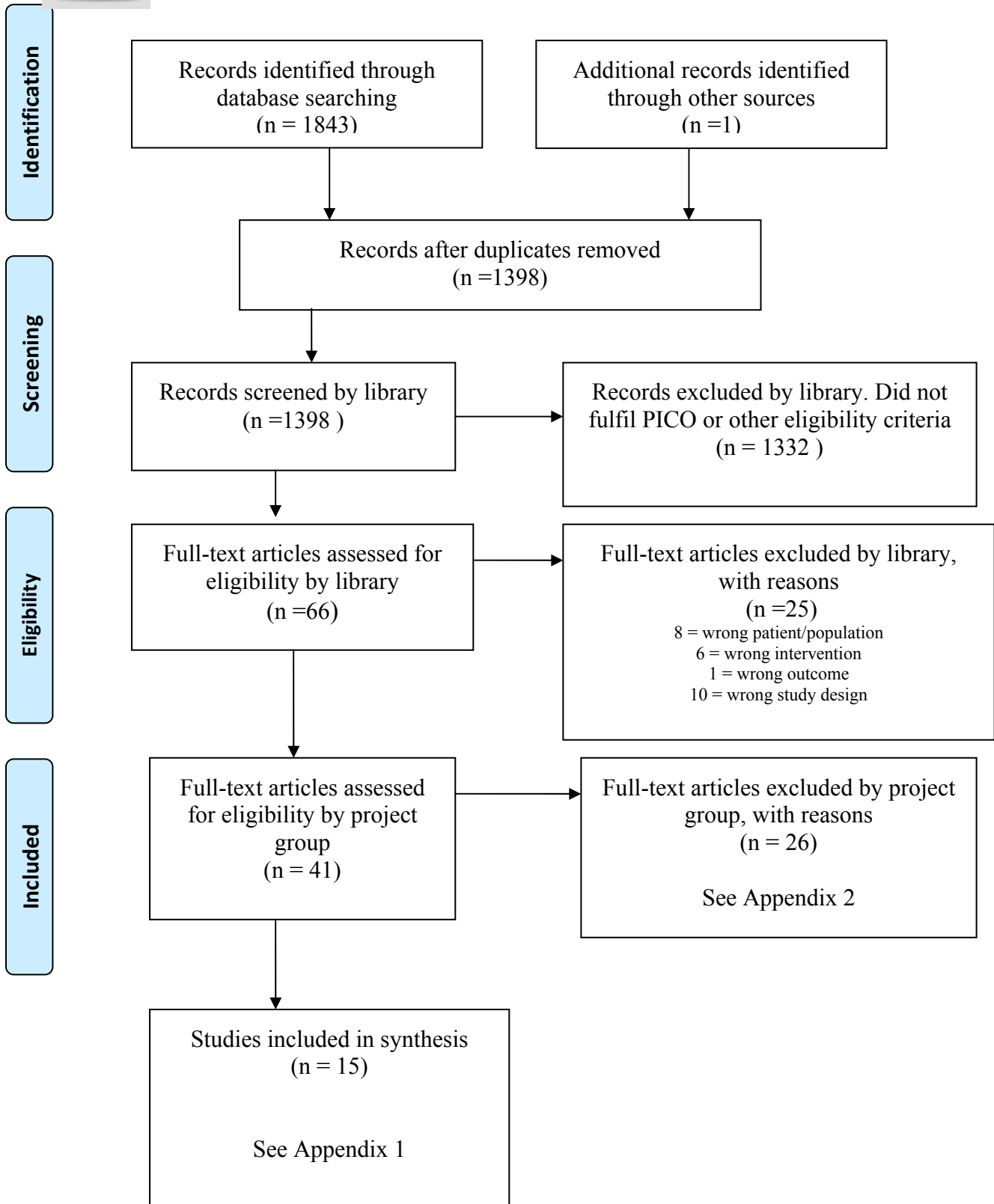
Studietyp: Kontrollgrupp ska finnas.
Fallserier ≥ 10 patienter accepteras

Limitering

Språk: Danska, Engelska, Franska, Norska, Svenska, Tyska

Publikationsår: Ingen begränsning

Urvalsprocessen



Litteraturlista

Inkluderade studier:

Adler D, Gonzalez-Bermejo J, Duguet A, Demoule A, Le Pimpec-Barthes F, Hurbault A. Diaphragm pacing restores olfaction in tetraplegia. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):365-70.

Alshekhlee A, Onders RP, Syed TU, Elmo M, Katirji B. Phrenic nerve conduction studies in spinal cord injury: applications for diaphragmatic pacing. *Muscle Nerve*. 2008 Dec;38(6):1546-52.

Carter RE, Donovan WH, Halstead L, Wilkerson MA. Comparative study of electrophrenic nerve stimulation and mechanical ventilatory support in traumatic spinal cord injury. *Paraplegia*. 1987 Apr;25(2):86-91.

Eleftheriades JA, Quin JA, Hogan JF, Holcomb WG, Letsou GV, Chlosta WF. Long-term follow-up of pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Jun;25(6):897-906.

Esclarín A, Bravo P, Arroyo O, Mazaira J, Garrido H, Alcaraz MA. Tracheostomy ventilation versus diaphragmatic pacemaker ventilation in high spinal cord injury. *Paraplegia*. 1994 Oct;32(10):687-93.

Glenn WW, Holcomb WG, Shaw RK, Hogan JF, Holschuh KR. Long-term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann Surg*. 1976 May;183(5):566-77.

Hirschfeld S, Exner G, Luukkaala T, Baer GA. Mechanical ventilation or phrenic nerve stimulation for treatment of spinal cord injury-induced respiratory insufficiency. *Spinal Cord*. 2008 Nov;46(11):738-42.

Khong P, Lazzaro A, Mobbs R. Phrenic nerve stimulation: the Australian experience. *J Clin Neurosci*. 2010 Feb;17(2):205-8. Epub 2010 Jan 6.

Mayr W, Bijak M, Girsch W, Holle J, Lanmüller H, Thoma H. Multichannel stimulation of phrenic nerves by epineural electrodes. Clinical experience and future developments. *ASAIO J*. 1993 Jul-Sep;39(3):M729-35.

Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. *J Spinal Cord Med*. 2007;30 Suppl 1:S25-9.

Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surg Endosc*. 2009 Jul;23(7):1433-40.

Onders RP, Khansarinia S, Weiser T, Chin C, Hungness E, Soper N. Multicenter analysis of diaphragm pacing in tetraplegics with cardiac pacemakers: positive implications for ventilator weaning in intensive care units. *Surgery*. 2010 Oct;148(4):893-7; discussion 897-8.

Sharkey PC, Halter JA, Nakajima K. Electrophrenic respiration in patients with high quadriplegia. *Neurosurgery*. 1989 Apr;24(4):529-35.

Watt JW, Wiredu E, Silva P, Meehan S. Survival after short- or long-term ventilation after acute spinal cord injury: a single-centre 25-year retrospective study. *Spinal Cord*. 2010 Oct 12.

Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman SA, Lipton JW. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Sep;19(9):1311-9.

Exkluderade studier:

Baer GA, Talonen PP, Shneerson JM, Markkula H, Exner G, Wells FC. Phrenic nerve stimulation for central ventilatory failure with bipolar and four-pole electrode systems. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990 Aug;13(8):1061-72.

Brouillette RT, Marzocchi M. Diaphragm pacing: clinical and experimental results. *Biol Neonate.* 1994;65(3-4):265-71.

Brule JF, Leriche B, Normand J, Morel P. [Patients with high spinal cord injuries: evaluation of diaphragmatic function, indication of electrophrenic ventilation]. *Agressologie.* 1993;34 Spec No 2:90-2.

Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Phrenic nerve stimulator. Paris: Comite d'Evaluation et des Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), 1999.

Devine A, Watt JWH. Anaesthesia and diaphragmic pacing in patients with tetraplegia. A review of peri-operative management in patients over a 10-year period. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13(6):553-561

Dibidino R, Morrison A. Laparoscopic diaphragm pacing for tetraplegia. *Issues Emerg Health Technol.* 2009 Sep;(115):1-5.

Dobelle WH, D'Angelo MS, Goetz BF, Kiefer DG, Lallier TJ, Lamb JJ. 200 cases with a new breathing pacemaker dispel myths about diaphragm pacing. *ASAIO J.* 1994 Jul-Sep;40(3):M244-52.

Fodstad H. Pacing of the diaphragm to control breathing in patients with paralysis of central nervous system origin. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1989;53(4):209-22.

Fodstad H, Andersson G, Blom S, Linderholm H. Phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in respiratory paralysis. *Appl Neurophysiol.* 1985;48(1-6):351-7.

Fodstad H, Blom S, Linderholm H. Artificial respiration by phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in patients with cervical cord and brain stem lesions. *Scand J Rehabil Med.* 1983;15(4):173-181.

Garrido-Garcia H, Mazaira Alvarez J, Martín Escibano P, Romero Ganuza J, La Banda F, Gambarrutta C. Treatment of chronic ventilatory failure using a diaphragmatic pacemaker. *Spinal Cord.* 1998 May;36(5):310-4.

Glenn WW, Holcomb WG, Hogan J, Matano I, Gee JB, Motoyama EK, Kim CS, Poirier RS, Forbes G. Diaphragm pacing by radiofrequency transmission in the treatment of chronic ventilatory insufficiency. Present status. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973 Oct;66(4):505-20.

Glenn WW, Hogan JF, Loke JS, Ciesielski TE, Phelps ML, Rowedder R. Ventilatory support by pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. *N Engl J Med.* 1984 May 4;310(18):1150-1155.

Glenn WW, Phelps ML. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery.* 1985 Dec;17(6):974-84.

Glenn WW, Phelps ML, Eleftheriades JA, Dentz B, Hogan JF. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986 Nov;9(6 Pt 1):780-4.

HAS : Haute Autorité de Santé. Stimulation Phrénique implantée : Évaluation des dispositifs médicaux et des actes, Paris 2009 : 1-80.

Hunt CE, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, Morrow A, Ilbawi MN. Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988 Nov;11(11 Pt 2):2135-41.

Kawaguchi Y, Kitagawa H, Nakamura H, Gejo R, Kimura T. Neurophysiological tests of respiratory function by compound muscle action potentials from the diaphragm. Detection of lesions in the higher cervical cord. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Jul;82(5):695-701.

MacLean IC, Mattioni TA. Phrenic nerve conduction studies: a new technique and its application in quadriplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981 Feb;62(2):70-73.

Miller JJ, Farmer JA, Stuart W, Apple D. Phrenic nerve pacing of the quadriplegic patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 Jan;99(1):35-9; discussion 39-40.

Nakajima K, Sharkey PC. Electrophrenic respiration in patients with craniocervical trauma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1990;54-55:233-6.

Oakes DD, Wilmot CB, Halverson D, Hamilton RD. Neurogenic respiratory failure: a 5-year experience using implantable phrenic nerve stimulators. *Ann Thorac Surg*. 1980 Aug;30(2):118-21

Oo T, Watt JWH, Sini BM, Sett PK. Delayed diaphragm recovery in 12 patients after high cervical spinal cord injury. A retrospective review of the diaphragm status of 107 patients ventilated after acute spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999 37(2): 117-122.

Stauffer ES, Bell GD. Traumatic respiratory quadriplegia and pentaplegia. *Orthop Clin North Am*. 1978 Oct;9(4):1081-9.

Vanderlinden RG, Epstein SW, Hyland RH, Smythe HS, Vanderlinden LD. Management of chronic ventilatory insufficiency with electrical diaphragm pacing. *Can JNeurol Sci*. 1988 Feb;15(1):63-7.

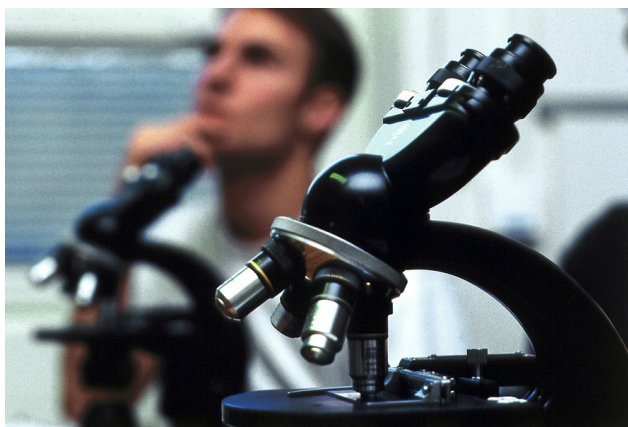
Weese-Mayer DE, Morrow AS, Brouillette RT, Ilbawi MN, Hunt CE. Diaphragm pacing in infants and children. A life-table analysis of implanted components. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Apr;139(4):974-9

Övrigt:

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2010 Mar 9]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.



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:

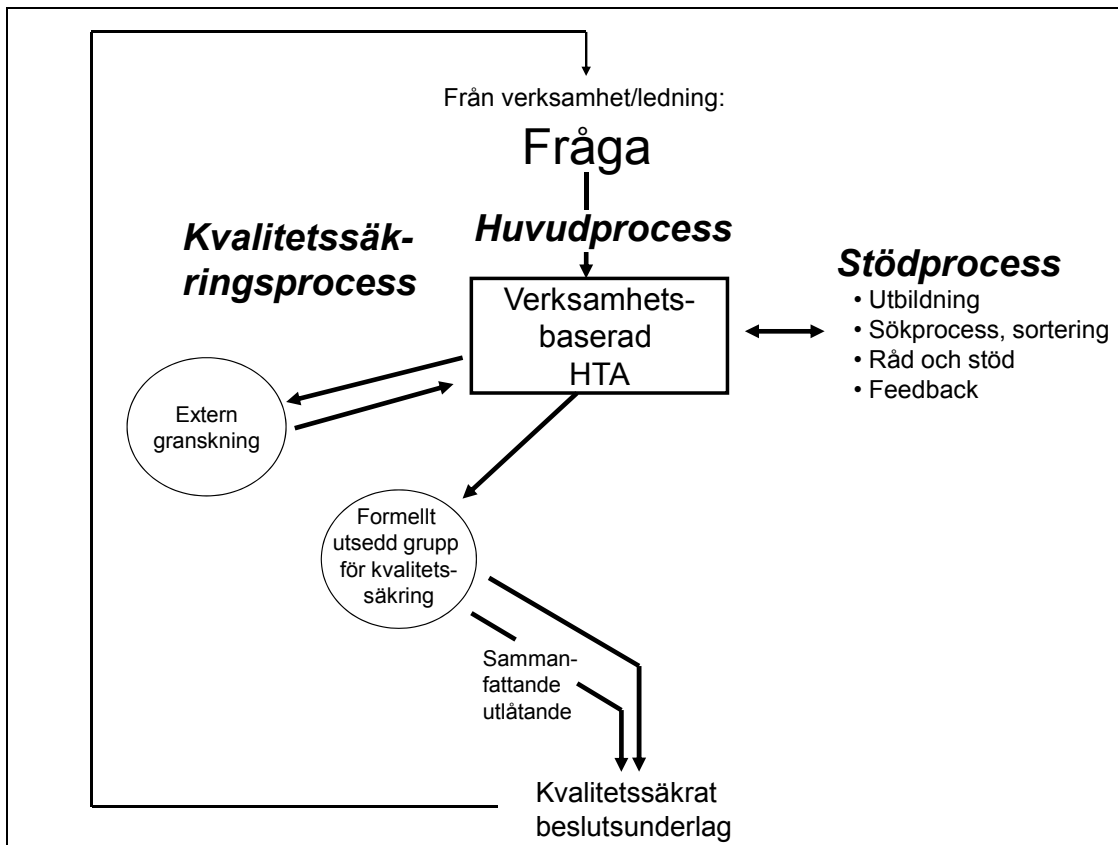
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag(⊕⊕⊕⊕)**
Det är osannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕)**
Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.
- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕)**
Det är högst sannolikt att framtida forskning har betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Det är mycket möjligt att skattningen kommer att ändras.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕)**
Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag.(GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum



Figuren visar schematisk HTA-centrums organisation uppdelat på huvudprocess, stödprocess och kvalitetssäkringsprocess.

Tidigare publicerade HTA-rapporter

2011:33 CDSS

Förbättrar användningen av kliniska beslutsstödssystem
följsamheten till kliniska riktlinjer?

2011:32 Myelom

Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib,
lenalidomid, talidomid

2010:31 PFO

Är slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik en bättre
metod än långtids antikoagulantibehandling för att förebygga
ny ischemisk stroke/TIA hos vuxna
patienter med PFO (persisterande foramen ovale) som haft
kryptogen ischemisk stroke/TIA?

2010:30 Extraktion av visdomständer

Minskar profylaktisk extraktion av visdomständer, hos
symptomfria individer resp. hos individer med lokal symptom
den framtida risken för indikationer och loka patologiska
förändringar?

2010:29 Specialistsjuksköterskemottagningar

Kan specialistsjuksköterskemottagningar vara ett komplement
till eller ersätta läkarmottagningar för bröst-huvud och
halscancer?

2010:28 FEVAR

Är överlevnaden bättre och/eller komplikations-frekvensen lägre
vid "fenestrerad" eller "branchad" EVAR jämfört med annan
eller ingen behandling av juxtarenala, suprarenala
bukaortaaneurysm och thorako-abdominella aortaaneurysm?

2010:27 Levercancer

Ger brakyterapi med ⁹⁰Yttriummärkta mikrosfärer förlängd
överlevnad i jämförelse med konventionell "salvage"-
behandling alternativet kemoembolisering eller annan palliativ
behandling för patienter med primär hepatocellulär cancer
respektive levermetastaserad kolorektalcancer?

2010:26 TAVI

Hur påverkar kateterburen implantation av aortaklaffprotes
livskvalitet och sjuklighet jämfört med medicinsk behandling
eller öppen kirurgi hos vuxna patienter med aortavitium?

2010:25 Divertikulit

Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre
behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III
(purulent peritonit) än den traditionella öppna kirurgin med
tarmresektion och stomi avseende mortalitet, morbiditet,
reoperationer, livskvalitet och stomifrekvens?

2009:24 Bukplastik

Kan abdominoplastik eller pannikulektomi öka livskvaliteten,
förbättra lungfunktionen och/eller minska ryggvärk hos kvinnor
och män med överskottsvävnad efter massiv viktnedgång?

2009:23 MR Intraoperativ magnetkameraundersökning på
Neurooperation

Leder användning av intraoperativ magnetkamera (MR) till ökad
kirurgisk precision och därmed till en bättre överlevnad och ett
mer fullständigt borttagande av intracerebrala tumörer och
hypofystumörer?

2009:22 PMP -Pseudomyxoma peritonei

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med
hyperterm intra-abdominell cytostatika till en bättre överlevnad
än gängse behandling (cytostatika iv, begränsande "debulking
kirurgi" och allmänt stödjande behandling) hos patienter med
pseudomyxoma peritonei?

2009:21 SNS Sakralnervstimulering (SNS) vid fekal
inkontinens. Är SNS en effektiv och kostnadseffektiv
behandling vid fekal inkontinens jämfört med stoppande
behandling med läkemedel, sjukgymnastik eller ingen
behandling?

2009:20 TNF-hämmare vid tidig RA

Är behandling med TNF α -hämmare+ metotrexat bättre avseende
effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, livskvalitet,
skelettpåverkan och arbetsförmåga jämfört med behandling med
metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har en hög
sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

2009:19 ANP

Behandling av akut njursvikt med förmakspeptid ("atrial
natriuretic peptide", ANP) för att minska behovet av dialys inom
intensivvården.

2009:18 Klaffföret stentgraft

Är klaffföret stentgraft vid dysfungerande homograft mellan
höger hjärtkammare och pulmonalartär likvärdigt eller bättre än
öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer,
hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

2009:17 Kolonutredning

Vilken/vilka undersökningsmetoder är mest ändamålsenliga för
undersökning av tjocktarmen hos patienter med misstänkt
tjocktarmstumör?

2009:16 Probiotika

Kan profylaktisk probiotikatillförsel förhindra Clostridium
Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad
diarré (AAD) hos inneliggande vuxna patienter som behandlas
med antibiotika?

2009:15 Cervixcancer

Är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi
vid cervixcancer och är robotassisterad laparoskopisk kirurgi
överlägset öppen kirurgi och laparoskopisk kirurgi vid
corpuscancer avseende mortalitet/morbiditet?

2009:14 Akutkirurgi vid TIA

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med
symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim)
jämfört med senare trombindartäktomi av arteria carotis interna
(CEA)?

2009:13 Öronakupunktur vid narkomani

2009:12 Postpolio

Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter med
postpolioproblematik

2008: 11 Vätskebaserad cytologi

2008: 10 ADHD - (Attention-deficit/hyperactivity disorder)

Behandling av ADHD hos vuxna, med centralstimulerande medel

2008:09 Obesitaskirurgi

2007:08 Barrett's esophagus

2007:07 Osseointegration

2007:06 PGD (Preimplantatorisk genetisk diagnostik)

2007:05 Screening avseende bukaortaaneurysm

2007:04 Vac (Vacuum Assisted Closure) vid fotsår hos diabetiker

2007:03 Överburenhet

2006:02 Ecmo

Kan behandling med mekaniska hjärtpumpar minska mortaliteten
hos patienter med livshotande hjärtsvikt i samband med akut
hjärtinfarkt?

2006:01 Robotkirurgi vid lokaliserad prostatacancer

