

Mårten Rosenqvist, professor, överläkare, kardiologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm (*marten.rosenqvist@sos.sll.se*)

Nils Edvardsson, docent, överläkare, kardiologdivisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Implanterbara defibrillatorer efter hjärtinfarkt

Dyr palliation eller behandlingsgenombrott?

II Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände nyligen behandling med implanterbar defibrillator (ICD) till patienter med genomgången hjärtinfarkt och kraftigt nedsatt vänsterkammarmarkfunktion. Godkännandet grundar sig på den i våras publicerade MADIT II-studien [1], som visade att denna patientgrupp får en 30-procentig förbättring av överlevnaden jämfört med patienter som behandlas med enbart medicinsk terapi innefattande diuretika, ACE-hämmare och betablockerare.

Resultaten innebär en radikal förändring av synen på behandling med ICD, som tidigare använts som sekundärprofylax till patienter som överlevt malign kammararytmi. I och med MADIT II-studien (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) rekommenderas behandling som primärprofylax till högriskpatienter. Då studien kan komma att i grunden förändra såväl behandlingsindikationer som sjukvårdskostnader finns anledning att kritiskt granska resultaten och dess konsekvenser.

Bakgrund

Patienter med kraftigt nedsatt hjärtfunktion och genomgången hjärtinfarkt löper en betydande risk att avlida i plötslig död trots behandling med läkemedel (ACE-hämmare och betablockerare) som i flera randomiserade och välkontrollerade studier har visats kunna minska dödligheten. Mortaliteten för denna grupp med optimal medicinsk behandling är ca 20 procent per år.

Tidigare studier med implanterbara defibrillatorer har visat att överlevnaden kan förbättras hos patienter med dokumenterad allvarlig kammararytmi.

Studien

MADIT II-studien genomfördes för att studera om överlevnaden hos högriskpatienter utan dokumenterad kammararytmi kunde förbättras med ICD som tillägg till optimal medicinsk behandling.

Under en fyraårsperiod rekryterades 1 232 patienter med tidigare genomgången hjärtinfarkt och nedsatt vänsterkammarmarkfunktion (ejektionsfraktion <30 procent). Patienter med dokumenterad kammararytmi, nyligen (för mindre än en månad sedan) genomgången hjärtinfarkt eller revaskularisering

SAMMANFATTAT

MADIT II-studien visar att behandling med implanterbar defibrillator (ICD) hos patienter med genomgången hjärtinfarkt och nedsatt vänsterkammarmarkfunktion ökar överlevnaden med ca 30 procent.

Särskilt god effekt har ICD hos patienter med breda QRS-komplex.

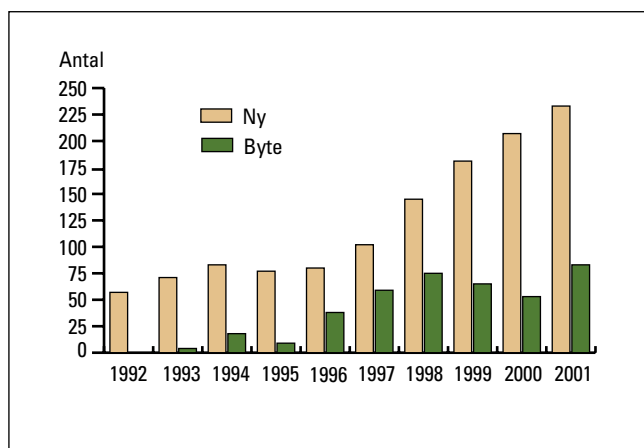
Detta är den första studie som visar att ICD ger förbättrad överlevnad hos patienter utan tidigare dokumenterad kammartakykardi.

Om resultaten tillämpas i Sverige kommer det att innebära inläggning av ytterligare minst ca 1 000 ICD per år.

under de senaste tre månaderna exkluderades. Ingen åldersgräns tillämpades. Patienterna randomiserades i proportion 2:1 till ICD eller standardbehandling. Behandlingsgrupperna skilde sig ej åt avseende demografiska data. Ca 70 procent av patienterna behandlades med ACE-hämmare, betablockerare, lipidsänkare och diuretika. Medelåldern var ca 65 år.

Efter 20 månaders uppföljning avbröts studien i förtid av säkerhetskommittén, då man observerat en mortalitetsreduktion med 31 procent i den patientgrupp som erhölet behandling med ICD. Subgruppsanalys visade att överlevnadsvinsten förelåg i alla subgrupper, men att de var mest uttalade hos patienter under 60 år och hos patienter med breda QRS-komplex (skänkelblock). Totalt erhölet ca 10 procent av patientpopulationen adekvat terapi i form av likströmschock.

Sjukhusinläggning för hjärtsvikt var vanligare i ICD-gruppen än i standardgruppen: 20 procent versus 11 procent. Andelen komplikationer relaterade till defibrillator, framför allt elektroddislokationer och infektioner, uppgick till ca 2,5 procent. Vid den europeiska kardiologföreningens senaste möte i Berlin framkom också att ca 20 procent av patienterna erhölet



Figur 1. Antal implantationer av ICD i Sverige (källa: Socialstyrelsen).

lit inadekvat chock mot förmodad kammararytmi, som vid kontroll visat sig vara snabbt förmaksflimmer.

Om man utgår ifrån att adekvat terapi från defibrillator är likvärdig med livräddande behandling behöver man behandla elva patienter för att rädda ett liv. Motsvarande siffra för behandling med ACE-hämmare eller betablockerare vid hjärtsvikt är 20–30 patienter. I MADIT II behandlades majoriteten av patienterna med både betablockerare och ACE-hämmare.

Ekonomiska effekter av MADIT II

I Sverige implanteras årligen ca 250–300 ICD (Figur 1), nästan uteslutande till patienter som överlevt en livshotande kammararytmi. Detta motsvarar en implantationsfrekvens på ca 30 enheter per miljon invånare och år. I ett internationellt perspektiv är implantationsfrekvensen i Sverige låg men i ökande. I Tyskland och USA inopereras ca 100–300 ICD/miljon invånare/år.

Resultaten från MADIT II har ännu ej slagit igenom på implantationsfrekvensen, men man kan förmoda att en radikal ökning kommer att ske, åtminstone i USA, under de närmaste åren.

Med hjälp av det svenska Riks-HIA-registret och uppgifter från Sahlgrenska Universitetssjukhuset kan man beräkna vad MADIT II-data skulle kunna betyda för Sveriges vidkommande. En försiktig uppskattning ger vid handen att, lågt räknat, ca 1 000 patienter per år skulle kunna komma i fråga för ICD-behandling, utöver de ca 300 patienter som årligen erhåller behandling efter malign kammararytmi.

En ICD kostar ca 200 000–250 000 kronor. Till detta kommer kostnader för operation, sjukhusvård och kontroller. Var och en inser därmed att implementering av metoden skulle få stora konsekvenser för sjukvårdskostnaderna i Sverige.

Är då ICD-behandling kostnadseffektiv, och vad är i detta sammanhang att betrakta som kostnadseffektivt? Ett sätt att beräkna kostnadseffektivitet, som under senare år kommit att bli relativt accepterat, är att söka beräkna kostnader för ett år av räddat liv. Verkligt kostnadseffektiv behandling brukar vara behandlingskostnader som understiger 20 000 US-dollar. Hit hör exempelvis behandling med pacemaker vid totalblock. Gränsen för vad som är kostnadseffektivt brukar sättas till 80 000–100 000 dollar; nära den gränsen ligger t ex kronisk hemodialys [2].

Beräkning av kostnadseffektivitet för ICD-behandling till patienter som överlevt kammararytmi visar att kostnaden för ett år av räddat liv ligger omkring 66 700 dollar. Det är så-

ledes en dyr behandling, men kostnaden ligger under den nivå man accepterar när det gäller kronisk hemodialys [3]. Författarna konstaterar också att den största delen av kostnaderna utgörs av sjukhusvård, och att denna kostnad sannolikt kan minskas med hjälp av mer effektiv handläggning.

Studier av denna typ har dock flera metodologiska fallgropar, särskilt om man beaktar att analyserna är gjorda retrospektivt och att uppföljningstiden är relativt kort. Prospektiva studier med kostnadseffektivitet som primär slutmätupunkt saknas. Motsvarande beräkningar för patienter som uppfyller kriteriet för MADIT II saknas idag men måste självfallet göras av flera oberoende undersökare för att en rättvisande bild skall erhållas.

Idag utförs ICD-implantation på tio svenska sjukhus, framför allt på de stora universitetssjukhusen, som har tillgång till invasiv elektrofysiologisk service. Efter hand har dock verksamheten startats på några få andra större sjukhus. Om hela eller delar av MADIT II-populationen skall erhålla ICD måste metoden spridas till fler sjukhus, särskilt till dem som idag handlägger pacemakeroperationer. Utbildningsbehov och eventuell personalförstärkning måste då beaktas. Den ekonomiska diagnosrelaterade ersättningen för en ICD-operation är liten, i vissa landsting en ren förlustaffär. Ersättningsunderlaget måste därför ses över och harmoniseras för hela landet, så att inte den blygsamma ersättningen blir ett skäl att avstå från behandling.

För vilka grupper är behandlingen mest framgångsrik?

Nyligen har s k post hoc-analyser presenterats som visar att patienter med breda QRS-komplex, dvs framför allt patienter med skänkelblock, förefaller vara den grupp där ICD-behandlingen är mest framgångsrik. I denna subgruppsanalys sågs en 60-procentig mortalitetsreduktion hos patienter med QRS >150 ms. Denna grupp utgjorde ca 20 procent av hela patientmaterialet.

Patienter med breda QRS-komplex och hjärtsvikt har nyligen visats få bättre hjärtfunktion, högre prestationsförmåga och förbättrad livskvalitet med s k biventrikulär pacemakerbehandling, där man åstadkommer en mer harmonisk aktivering av höger och vänster kammare med hjälp av två pacemakerelektroder placerade dels i höger kammarens botten, dels i sinus coronarius (vänster kammare). Det ter sig logiskt att denna patientgrupp framdeles kommer att erbjudas kombinerad ICD och biventrikulär pacemaker. Denna typ av kombinerad biventrikulär pacemaker och ICD finns idag kommersiellt tillgänglig. Helt nyligen har data offentliggjorts som talar för att denna behandlingsform kan öka överlevnaden jämfört med medicinsk behandling eller enbart biventrikulär pacing.

Mot bakgrund av ovanstående ter det sig idag således rimligt att ICD-behandla i första hand patienter med genomgången hjärtinfarkt, nedsatt vänsterkammerfunktion (EF <0,30) och QRS >150 ms, då dessa utgör en högriskgrupp. Mortalitetsreduktionen är i denna grupp sannolikt omkring 60 procent, dvs ungefär dubbelt så stor som den som kan erhållas med farmakologisk behandling.

Vilka risker finns?

En invändning mot MADIT II är risken för att drabbas av chock »i onödan« på grund av att defibrillatorn inte kan differentiera mellan förmaksflimmer och kammarflimmer. I MADIT II var denna typ av chock dubbelt så vanlig som »korrekta« chocker och förekom i 20 procent av fallen. Inkorrekt chock hos en vaken patient är en obehaglig upplevelse som i enstaka fall även kan provocera en allvarlig kammararytmi. Trots omfattande teknologisk utveckling för att finna olika algoritmer för att differentiera snabba supravent-

trikulära rytmrubbningar från kammararytmier förekommer varje år inadekvat chockterapi hos ca 10–12 procent av patienterna. Kumulativt skulle detta efter fem år innebära att minst hälften av patienterna haft en inadekvat chock och bara ca 25–30 procent av patienterna en adekvat livräddande chock.

Med tanke på att flertalet patienter erhåller en ICD »i onödan« finns det därför ytterligare skäl att noggrant selektera verkliga högriskpatienter för behandling. Risken för övriga komplikationer är relativt liten, ca 2,5 procent, och i detta sammanhang sannolikt acceptabel.

ICD-behandling är ingen bot

Det är viktigt att understryka att ICD är att betrakta som en palliativ behandling av svårt sjuka patienter, en behandling som förlänger livet med i bästa fall fyra till sex månader. Likaså är det viktigt att notera att andelen patienter som fick läggas in på sjukhus för tilltagande hjärtsvikt var större (om än inte statistiskt signifikant) bland dem som fick behandling med ICD än bland övriga. Denna skillnad kommer sannolikt att öka med förlängd uppföljning och kommer då givetvis att påverka kostnadseffektiviteten.

Cyniskt uttryckt skulle man kunna säga att vi med ICD-behandling tar ifrån patienten möjligheten att leva ett något kortare liv med en snabb död och i stället dömer honom till ett längre liv med en sakta kvävande hjärtsvikt.

MADIT II-studien är unik på det sättet att behandlingen inte, till skillnad mot läkemedelsbehandling, säkert förbättrar livskvaliteten hos de behandlade patienterna. En minskad risk att dö i plötslig död skall ställas mot risken för inadekvat chockterapi och därmed sammanhängande risker.

Läkaren patientens ombud?

Slutligen väcker denna studie filosofiska funderingar om hur vi som läkare skall hantera dessa data. Skall vi i första hand vara patientens ombud, med därmed tillhörande etiska skyldigheter, samtidigt som vi skall hantera det medicinska utbudet med omdöme? Eller skall vi ta vårt medborgerliga ansvar och se till kostnader och prioriteringar? Här finns säkert delade uppfattningar! Kanske borde vi fundera över hur många nya lärare, hur många fler daghemsplatser och kvarterspoliser vi kan få för dessa pengar innan vi fattar beslut?

Svensk sjukvård får också räkna med att våra patienter, liksom de i USA, kommer att ställa krav på att erhålla bästa tänkbara behandling. ICD kan inte längre betraktas som medicinsk kuriositet; det är en etablerad terapi. Därtill läser patienter och deras anhöriga Internet och konfronterar oss doktorer med hur man gör på annat håll. För att sjukvården inte skall bli ett klassamhälle där den som skriker högst får bäst vård måste vi inom professionen ha en gemensam grundsyn när det gäller denna och liknande patientgrupper. Detta bör beaktas i det av Socialstyrelsen initierade arbetet avseende nationella riktlinjer för hjärtsjukvård.

Resultaten från MADIT II talar för en årlig mortalitetsreduktion på ca 6 procent, vilket står sig väl i jämförelse med andra mortalitetsstudier inom det kardiovaskulära området. Vi vill med detta inlägg inte reducera den medicinska betydelsen av detta, utan snarare peka på problemet att anpassa resultaten till (den ekonomiska) verkligheten. Frågan vi oftare ställer oss är inte om eller hur vi skall behandla, utan om vi har råd!

En bra studie väcker i regel fler frågor än svar. MADIT II är inget undantag.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Märten Rosenqvist har forskningsanslag från St Jude Medical, Medtronic Inc (där han också innehar konsultuppdrag avseende ICD-behandling) och Guidant Inc.

Referenser

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
2. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1997;127:195-202.
3. Larsen G, Hallstrom A, McNulty J, Pinski S, Olarte A, Sullivan S, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular arrhythmias. *Circulation* 2002;105:2049-57.