

# Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei Medikamentös Therapierefraktärer Herzinsuffizienz

Systematischer Review -  
1. Update 2009



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 015 / Update 2009  
ISSN online 1998-0469



# Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei Medikamentös Therapierefraktärer Herzinsuffizienz

Systematischer Review -  
1. Update 2009



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2009

Institut für Health Technology Assessment  
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Christopher Adlbrecht,  
Philipp Radlberger  
Sabine Geiger-Gritsch

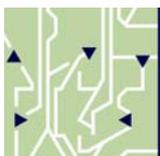
Literaturrecherche: Tarquin Mittermayr

Wien, März 2009

#### IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:**  
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 015 / Update 2009  
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008.....	5
2 Update 2009.....	7
2.1 Literatursuche.....	7
2.2 Darstellung der Studienergebnisse .....	7
2.3 Beurteilung der Wirksamkeit & Sicherheit.....	9
2.4 Stärke der Evidenz.....	9
2.5 Diskussion.....	10
3 Empfehlung.....	11
4 Literaturverzeichnis.....	13

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Darstellung der Ergebnisse von prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit kardialer Kontraktilitätsmodulation. ....	8
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	11



# 1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008

## **Beschreibung der Leistung, Indikation und therapeutisches Ziel**

Bei der kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM), einem Therapieverfahren bei Herzinsuffizienz ohne verzögerte Reizleitung (normaler QRS-Komplex in Elektrokardiogramm), werden innerhalb der absoluten Refraktärphase der Herzaktion nicht-exzitatorische Impulse an den Herzmuskel abgegeben. Diese lösen keine Herzaktion aus, sondern steigern die Kontraktilität der Herzmuskulatur in der nachfolgenden Systole. Dadurch soll die Pumpleistung des Herzens verbessert werden.

Im systematischen Review 2008 wurde die Frage untersucht, ob die CCM bei Versagen der konservativen medikamentösen Therapie von PatientInnen mit Herzinsuffizienz wirksam und sicher im Vergleich zu keiner Intervention ist.

## **Zusammenfassung der damaligen Datenlage**

Zur Beantwortung der Fragestellung lagen für den systematischen Review 2008 zwei Studien mit der Kontrollintervention medikamentöse Standardtherapie und Sham-Behandlung (Gerätimplantation ohne Impulsabgabe) vor [1, 2]. Zusätzlich lieferten zwei unkontrollierte vorher-nachher Studien eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit und Sicherheit [3, 4]. Die in den damals vorliegenden Studien beobachteten Effekte wurden nur als teilweise klinisch relevant eingestuft. Wobei sich in der Cross-over-Analyse ein stark ausgeprägter Placeboeffekt zeigte. Die Komplikationsraten lagen trotz geübter Implantationszentren, zwischen 16% [2] und 25% [1].

## **Empfehlung 2008**

Das Verfahren wurde als experimentell eingestuft und von einer Aufnahme in den Leistungskatalog der österreichischen Spitäler abgeraten.



## 2 Update 2009

### 2.1 Literatursuche

Der 2008 erstellte systematische Review [5] wird an dieser Stelle aktualisiert, d.h. es wird mittels gleicher Suchstrategie für die formulierte Fragestellung (PIKO) in den ausgewählten Datenbanken nach neuer Evidenz gesucht und eine neuerliche Evaluierung vorgenommen.

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2008-02/2009 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt neun bibliographische Zitate vor. Eine Publikation davon war bereits im ursprünglichen Review berücksichtigt worden [1], und diente daher lediglich als Hintergrundliteratur. Durch Handsuche wurden keine zusätzlichen Arbeiten identifiziert.

Nach Begutachtung der Literatur wurden zwei neue Zitate aufgenommen.

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch den Erstauteur des vorjährigen Reports.

**Insgesamt 9 Arbeiten identifiziert**

### 2.2 Darstellung der Studienergebnisse

Bei zwei neu identifizierten Referenzen handelt es sich einerseits um eine prospektive unkontrollierte Vorher-Nachher Interventionsstudie, in die Non-Responder auf kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) eingeschlossen wurden, und andererseits lediglich um das Studienprotokoll inklusive der PatientInnencharakteristika der noch nicht abgeschlossenen randomisierten, prospektiven FIX-HF 5 Studie. Letzteres enthält noch keinerlei Daten zu Outcomes.

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen keine neuen, abgeschlossenen Studien mit einer randomisierten Kontroll-Intervention vor.

Die Ergebnisse der unkontrollierten Vorher-Nachher Studie an CRT Non-Respondern und die Zwischenergebnisse der noch nicht abgeschlossenen FIX-HF 5 Studie sind in Tabelle 1.1-1 dargestellt.

**zwei neue Referenzen, jedoch keinerlei neuen Studienergebnisse zur exakten Population**

*Tabelle 2.2-1: Darstellung der Ergebnisse von prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit kardialer Kontraktilitätsmodulation.*

Autor, Jahr	Borggrefe, 2008 [1]	Neelagaru, 2006 [2]	Stix 2004 [4]	Pappone, 2004 [3]	Abraham, 2008 [7] *
Land	International	USA	International	International	USA
Sponsor	Firma	Firma	Firma	Firma	Firma
Design	Randomisiert, doppelblind, cross-over	Randomisiert, doppelblind, Pilotstudie	V/N	V/N	Randomisiert, kontrolliert, offen
PatientInnen (F/M)	164 (25/139)	49 (15/34)	25 (2/23)	13 (0/13)	428 (119/309)
Alter (Jahre)	59	Ca. 56	62	63	58
FU (Wochen)	24	24	8	8+24	50
Outcome:					
Verbesserung Vo2 max. (ml/kg/min)	0.5	0.2	na	2.5	na
Verbesserung Lebensqualität	2.9 (MLWHFQ)	2.1 (MLWHFQ)	18 (MLWHFQ)	29 (MLWHFQ)	na
Verbesserung 6 Min Gehstest (m)	16	15	54	80	na
Auswurffraktionszunahme (absolut)	na	na	+ 6%	+ 14.3%	na
Infektion des Implantats	4	2	0	1	na
Tod	4	1	2	0	na
Drop out Rate	9	0	0	0	na

\* Bisher wurden noch keine Outcome-Daten publiziert.

## 2.3 Beurteilung der Wirksamkeit & Sicherheit

Die kleine, nicht randomisierte Studie [6] an CRT Non-Respondern zeigte bei dem bekannterweise stark ausgeprägten Placeboeffekt eine Verbesserung der Lebensqualität und eine sehr geringe Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion im Vergleich zu vor der Implantation. Die Mortalität war mit 3 von 16 PatientInnen innerhalb von 21 Wochen, bei dem sicherlich schwer kranken Kollektiv, hoch. Device Infektionen wurden keine beschrieben.

Zur FIX-HF 5 Studie [7] wurden nur die Charakteristika der eingeschlossenen PatientInnen, jedoch noch keine Outcome-Daten publiziert. Aufgrund der Wichtigkeit der zu erwarteten Daten wurde die Studie in das Evidenzprofil aufgenommen.

Eine verlässliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit der CCM ist auch nach Aktualisierung der Datenlagen nicht möglich.

**bedingte klinische Relevanz bei großem Placebo-Effekt und hoher Mortalität**

**umfangreicher RCT noch in Arbeit**

**derzeit keine Aussage möglich**

## 2.4 Stärke der Evidenz

Die Evidenzlage hat sich seit dem letzten Assessment im Jahr 2008 nicht verändert. Derzeit ist nur das Studienprotokoll des umfangreichen RCTs von Abraham et al. publiziert.

**keine Veränderung der Evidenz**

Tabelle 2.4-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Kontraktilitätsmodulation

Anzahl der Studien/Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
<b>Outcome: Zunahme der Sauerstoffaufnahme Kapazität (VO<sub>2</sub>max)</b>							
2/213	Randomisiert, doppelblind	Gut, bei kleiner PatientInnenzahl	ja	ja	+0.2-0.5 ml/kg/min, klinisch wenig relevant	keine	Niedrig
<b>Outcome: Zunahme der Sauerstoffaufnahme Kapazität (VO<sub>2</sub>max)</b>							
1/13	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	Ja	+2.5 ml/kg/min klinisch relevant	Großer Placeboeffekt	sehr niedrig
<b>Outcome: Verbesserung der Lebensqualität (MLWHFQ)</b>							
2/213	Randomisiert, doppelblind	Gut, bei kleiner PatientInnenzahl	ja	ja	-2.1-2.9, klinisch wenig relevant	keine	Niedrig
<b>Outcome: Verbesserung der Lebensqualität (MLWHFQ)</b>							
2/38	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	18-29	Großer Placeboeffekt	sehr niedrig

## 2.5 Diskussion

### Anzeichen auf Bestrebungen zur Indikationsausweitung

Die in diesem Jahr zusätzlich verfügbare Evidenz ist limitiert. Die Studie an 16 CRT Non-Respondern [6] ist eine kleine unkontrollierte Vorher-Nachher Studie. Sie liefert jedoch den Hinweis, dass es Bestrebungen zur Indikationsausweitung der CCM auf PatientInnen mit verbreiterem QRS-Komplex im Elektrokardiogramm, die nicht auf CRT ansprechen zu geben scheint.

### Ergebnisse eines RCTs von über 400 PatientInnen noch ausständig

Die Publikation zur FIX-HF 5 Studie [7] liefert die Methodik dieser kontrollierten, randomisierten jedoch nicht verblindeten Studie. Weiters beinhaltet sie die Charakteristika der eingeschlossenen PatientInnen. Die PatientInnenrekrutierung wurde im Juni 2007 beendet. Nach dem beschriebenen Studienplan wird der primäre Efficacy-Parameter der anaeroben Schwelle zum 24 Wochen Follow-up bestimmt werden. Bis zum Stichtag der Literaturrecherche lag jedoch noch keine Publikation der Ergebnisse vor. Auf der Studien-Registrierungsseite clinicaltrials.gov ist die Studie mit der Nummer NCT00112125 als aktiv, aber nicht mehr rekrutierend angegeben.

### keine Veränderung der Evidenz

Somit bleibt die Evidenz der CCM in der Herzinsuffizienz schwach. Vor einer erneuten Evaluation bleiben die Ergebnisse der FIX-HF 5 Studie abzuwarten, die wichtige Änderungen in der Evidenzlage erwarten lässt.

### 3 Empfehlung

In Anbetracht der vorliegenden Evidenz wird weiterhin eine Aufnahme in den Leistungskatalog *nicht* empfohlen. In Tab. 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**Derzeit keine Aufnahme von CCM in den Leistungskatalog empfohlen**

*Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.



## 4 Literaturverzeichnis

- [1] Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure.[see comment]. *European Heart Journal*. 2008 Apr; 29(8):1019-28.
- [2] Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006 Oct;3(10):1140-7.
- [3] Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Apr;15(4):418-27.
- [4] Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(8):650-5.
- [5] Radlberger P, Guba B, Adlbrecht C. Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei medikamentös therapie-refraktärer Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 2009;3:51-4.
- [6] Nagele H, Behrens S, Eisermann C, Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008 Dec;10(12):1375-80.
- [7] Abraham WT, Burkhoff D, Nademanee K, Carson P, Bourge R, Ellenbogen KA, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with systolic heart failure: rationale, design, and baseline patient characteristics. *American Heart Journal*. 2008 Oct;156(4):641-8.e1.