

# Kardiale Kontraktilitäts- modulation (CCM) bei PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz –

Update 02/2010



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 015/ update 2010  
ISSN online 1998-0469



# Kardiale Kontraktilitäts- modulation (CCM) bei PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz –

Update 02/2010



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

### Projektteam

Projektleitung: Mag. rer.soc.oec. Philipp Radlberger  
Projektbearbeitung: Mag. rer.soc.oec. Philipp Radlberger  
Dr. med. Christopher Adlbrecht, MBA

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr BA (Hons)  
Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

**Korrespondenz:** Mag. Philipp Radlberger, philipp.radlberger@hta.lbg.ac.at

**Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:** Adlbrecht C., Radlberger P.: Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) bei PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz – Update 02/2010, Decision Support Document. 2010; 15/Update 2010.

### Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

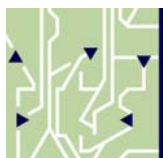
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64/6 Stock, A-1090 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 2010  
ISSN online 1998-0469

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

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 Literatursuche .....	5
2 Ergebnisse .....	5
3 Empfehlung .....	6
4 Referenzen .....	7

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	6
--	---



# 1 Literatursuche

Zum Update wurden folgende Datenbanken für die Jahre 2009 und 2010 auf das allgemeine Stichwort „cardiac contractility modulation“ durchsucht:

- ✿ Centre for Reviews and Dissemination/ CRD
- ✿ Cochrane Central
- ✿ PubMed
- ✿ Embase
- ✿ [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Dabei wurden keinerlei neue Primärstudien an Menschen identifiziert werden, die sich mit der Fragestellung des Assessments auseinandersetzen. Im Rahmen der laufenden Weiterverfolgung jener randomisierten kontrollierten Studie, deren Ergebnisse bereits in den letzten Updates als potentiell relevant eingestuft wurden, konnten die Informationen und Daten eines Kongressvortrags berücksichtigt werden, der am American College of Cardiology (ACC) Kongress in Orlando 2009 von den Autoren der FIX-HF-5 [1] Studie gehalten wurde. Diese Daten wurden bisher noch nicht anderwärtig publiziert.

**update der  
Literatursuche für  
2009/10**

**keinerlei neue  
Primärstudien,  
Ergebnisse des FIX-HF-5  
RCTs aus  
Kongressvortrag**

## 2 Ergebnisse

Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) stellt ein Therapieverfahren bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz ohne verzögerte Reizleitung (normale QRS-Komplexe im Elektrokardiogramm) dar. Bei dieser Therapieform werden in der absoluten Refraktärphase der Herzaktion nicht-exzitatorische Impulse an den Herzmuskel abgegeben, was zu einer Steigerung der Kontraktilität der Herzmuskulatur in der nachfolgenden Systole führt. Dadurch soll die Pumpleistung des Herzens verbessert werden. In der FIX-HF 05 Studie [2] wurden von 8.4.2005-12.6.2007 428 Patientinnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (Linksventrikuläre Auswurffraktion (EF)  $\leq 35\%$ ) mit fehlender Indikation für eine Kardiale Resynchronisationstherapie zu CCM (n=215) bzw. rein medikamentöse Therapie (n=213) randomisiert.

Als primärer Wirksamkeits-Endpunkt war der Responderstatus in Bezug auf die anaerobe Schwelle nach 6 Monaten festgelegt. Als Responder waren PatientInnen mit einer Verbesserung der anaeroben Schwelle von  $\geq 20\%$  definiert. Der primäre Endpunkt wurde für diese nicht-verblindete Studie wegen seiner Unabhängigkeit vom Placebo-Effekt gewählt.

In der Intention-to-treat Analyse fanden sich 13.2% (28/213) Responder in der Kontrollgruppe und 17.7% (38/215) in der CCM Gruppe (p=0.314). In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass in 27% keine auswertbaren Daten vorlagen, was unter anderem durch mangelnde PatientInnenmitarbeit oder Unfähigkeit die anaerobe Schwelle zu erreichen, bedingt war. Bei der Auswertung der PatientInnen mit verfügbaren Daten fand sich ein Responderstatus bei 11.7% (18/154) in der Kontrollgruppe und bei 17.6% (28/159) in der CCM Gruppe (p=0.093).

**CCM verstärkt  
Kontraktilität und  
Pumpleistung durch  
nicht-exzitatorische  
Impulse**

**Verbesserung von  
 $\geq 20\%$  in Bezug auf die  
anaerobe Schwelle nach  
6 Monaten als primärer  
Endpunkt**

**Geringer Unterschied  
zwischen Behandlungs-  
und Placebo-Gruppe und  
wenig Datenvolumen**

<b>vergleichbares Profil Sicherheits-Analyse</b>	Die non-inferiority Analyse des primären Sicherheits-Endpunkts (Mortalität und Hospitalisierung aus allen Gründen) nach einem Jahr ergab mit 48% (103/213) in der Kontrollgruppe und 52% (112/215) in der CCM Gruppe ein vergleichbares Profil. Von den sekundären Wirksamkeits-Endpunkten waren die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO <sub>2</sub> ), New York Heart Association (NYHA) Klasse, und der Lebensqualitätsscore (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) in der CCM Gruppe besser als in der Kontrollgruppe. Bei der 6-Minuten Gehstrecke fand sich kein signifikanter Unterschied. In einer Subgruppenanalyse von PatientInnen mit einer EF ≥ 25% und NYHA III fand sich ein besseres Ergebnis für die CCM Gruppe. Diese Analyse ist jedoch als „Hypothesen generierend“ anzusehen, da es sich nur um eine Subgruppenanalyse handelt.
<b>Verbesserungen in zwei von drei sekundären Endpunkten</b>	
<b>Keine Verbesserung im primären Endpunkt</b>	In der FIX-HF-5 Studie konnte keine Verbesserung des präspezifizierten primären Endpunkts, der anaeroben Schwelle, durch CCM gezeigt werden.

### 3 Empfehlung

Diese jüngsten Daten untermauern die Empfehlung des letzten Ludwig Boltzmann Instituts für HTA [3]. In Anbetracht der vorliegenden Evidenz wird weiterhin eine Aufnahme in den Leistungskatalog nicht 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 Referenzen

1. Abraham, W.T. *Multicenter Randomized Controlled Trial of Cardiac Contractility Modulation in Patients with Advanced Heart Failure (FIX-HF-5)*. American College of Cardiology 09/i2, 58th Annual Scientific Session 2009 [cited 29.03.2009]; Available from: <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/acc09.asp>.
2. Abraham, W.T., D. Burkhoff, and 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. **156**(4): p. 641-648.e1.
3. Adlbrecht, C., P. Radlberger, and et al., *Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz - Update 2009*, in *Decision Support Documents*. 2009, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Vienna.