

Prosjektplan for intrakoronar litotripsi for behandling av koronararteriesykdom

Bestillingsnummer: ID2019_086

Plan utarbeidet: Februar 2020

Kort tittel:

Intrakoronar litotripsi for behandling av koronararteriesykdom

Kort ingress

En metodevurdering om effekt og sikkerhet ved behandling av koronararteriesykdom med intrakoronar litotripsi hos voksne pasienter som ellers ville blitt behandlet med standard konvensjonell koronarbehandling.

Kort beskrivelse/sammendrag

Bestillerforum regionale helseforetak (RHF) i Nye metoder har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en metodevurdering om intrakoronar litotripsi til behandling av pasienter med koronararteriesykdom. Metodevurderingen vil omhandle effekt og sikkerhet knyttet til metoden.

English:

Title

Intracoronary lithotripsy for the treatment of coronary artery disease

Summary

The Ordering Forum in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway, Bestillerforum RHF, has commissioned the Norwegian Institute of Public Health to prepare a HTA on intracoronary lithotripsy for the treatment of patients with coronary artery disease.

Prosjektkategori og oppdragsgiver	
Produkt (programområde):	Metodevurdering
Tematisk område:	Behandling på sykehus (Kardiologi)
Oppdragsgiver:	Bestillerforum RHF
Prosjektledelse og medarbeidere	
Prosjektleder:	Jan Himmels
Prosjektansvarlig (gruppeleder):	Martin Lerner
Interne medarbeidere:	Eva Marie-Louise Denison, Gyri Hval
Eksterne medarbeidere:	Rune Wiseth, Klinikksjef/professor dr. med., Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim Reidar Bjørnerheim, Seksjonsoverlege, dr. med. Ekkosenteret, Ullevål, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus
Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær:	Prosjektansvarlig finner flere medarbeidere

Oppdraget

Bestillerforum besluttet i møte 21.10.2019 (1). «Metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av intrakoronar litotripsi til behandling av koronararteriesykdom. Folkehelseinstituttet påbegynner arbeidet og kommer tilbake til Bestillerforum RHF med forslag på nivå for metodevurdering.» I møte 16.12.19 besluttet Bestillerforum at Folkehelseinstituttet gjennomfører en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet med et litteratursøk fokusert mot primærstudier utført etter juli 2018 for intrakoronar litotripsi for behandling av koronararteriesykdom (åreforkalkning / aterosklerose). Kliniske eksperter involveres i metodevurderingen på vanlig måte.

Mål

Målet med denne systematiske oversikten er å sammenligne effekten og sikkerheten av intrakoronar litotripsi med konvensjonell intrakoronar behandling av koronararteriesykdom.

Bakgrunn

Koronararteriesykdom er den vanligste hjerte- og karsykdommen. Koronararteriesykdom karakteriseres forsnævring eller tilstopping av blodkarene som forsyner hjertemuskelen på grunn av oppbygging av plakk i hjertets egne arterier (kranspulsårene eller koronararteriene). Den underliggende prosessen kalles åreforkalkning (aterosklerose), som består i en innsnevring av arterier ved akkumulering av fett, spesielt kolesterol, betennelsesceller (hvite blodceller

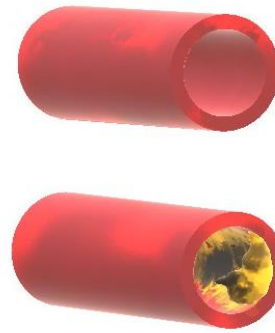


Fig 1 Visualisering av åreforkalkning (nedre bilde)

og glatte muskelceller) og cellulære avfallsprodukter, kalsium og fibrin. Aterosklerose påvirker de store og mellomstore arteriene; imidlertid kan det variere fra person til person hvilke arterier som rammes. Med økende alder og lengre eksponeringstid for kjente risikofaktorer (høyt blodtrykk, røyking, førstegradsslektninger med hjerteinfarkt før 60 år, diabetes, revmatoid artritt, psykososial belastning og stress, mangel på fysisk aktivitet, abdominal fedme, sør-asiatisk etnisitet og høyt kolesterol) fortsetter den aterosklerotiske prosessen, og dette vil gradvis redusere diameteren og reduserer blodstrømmen ytterligere. De kliniske symptomene vil variere, avhengig av hvilke arterier som rammes og alvorlighetsgraden av stenosen. I de mest alvorlige tilfellene kan okklusjon av en arterie stoppe all blodstrøm videre. En spontan okklusjon av en eller flere av koronararteriene vil presenteres som et hjerteinfarkt.

Forebygging og behandling av koronararteriesykdom i Norge i dag

Risikoen for koronararteriesykdom kan reduseres bl.a. ved et sunt kosthold, regelmessig fysisk aktivitet og vektreduksjon ved abdominal fedme. For røykere vil det viktigste tiltaket være å slutte å røyke. Nasjonal faglig retningslinje for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer gir anbefalinger om risikovurdering og grense for legemiddelbehandling, kartlegging av levevaner og råd om livsstiltak, samt anbefalinger om bruk av legemidler ved både primær- og sekundærforebygging (2). Perkutan koronar intervensjon (PCI) og koronar bypass-grafting (CABG) anses som revaskulariseringsprosedyrer, kun CABG kan forlenge levetiden ved stabil koronarsykdom (3-5). Når det er funnet en betydelig innsnevring av koronararteriene under en angiografiske prosedyren, kan behandlende lege bestemme seg for å utvide den diagnostiske prosedyren til å utføre PCI samtidig. Muligheten for denne tilnærmingen gjør det en attraktiv kliniske behandlingsmetode. Perkutan koronar intervensjon har vist seg å gi en større lindring av symptomer på hjertekrampe sammenlignet med optimal medisinsk terapi alene (6). Også for pasienter med økt

risiko for kirurgi, og utilstrekkelig forbedring med medisinsk behandling, kan PCI være en passende behandling for å forbedre livskvaliteten. I Norge ble 28 676 pasienter i 2017 utredet og/eller behandlet med invasive koronare prosedyrer. Den største andelen av pasientene var kun til utredning med koronar angiografi (7). Likevel utføres det årlig rundt 12 000 PCI-behandlinger i Norge (8).

Nyere perkutane intervensjons metoder har blitt utviklet som formål å behandle spesielle tilfeller med svært forkalkede kar. Intrakoronar litotripsi er en videreutvikling av konvensjonell behandling av koronararteriesykdom med et ballongkateter. De fleste invasive sentre i Norge bruker allerede metoden. Norske fageksperter anser metoden som et potensielt nyttig verktøy i spesielle tilfeller med svært forkalkede kar. Behandling kan være et alternativ til fortsatt svak dokumentert rotablatorbehandling eller rotasjons-atherektomi, en PCI metode som kutter plakk bort fra forkalkede kar (9-11).

Graden av forkalkning av koronararteriene er assosiert med alvorlighetsgraden av koronararteriesykdom (12;13). Vanligvis blir en angiografi utført for å evaluere om det er behov for videre tiltak. Ved sjeldne tilfeller utføres koronar CT, som i hovedsak er brukt for å avklare hvem som ikke trenger intervensjon. Da er det mulig å evaluere graden av forkalkning av koronararteriene ved non-contrast, *cardiac gated electron-beam computed tomography (CT)* eller *multidetektor CT*. Agatston-skår beregnes som multiplikasjon av forkalkningsområdet med den tilsvarende tettheten og kan gi en objektiv beskrivelse av forkalkningsgraden (14). Utbredelse av kalk er også godt synlig med invasiv koronarangiografi. Når dette først er klinisk indisert, er det invasive prosedyrer som er brukt (for eksempel trykkmålinger for å måle grad av innsnevring, optical coherence tomography, eller intrakoronar ultralyd for å se på type innsnevring). Kraftig forkalkning og tett fibrotisk koronarskade kan fremdeles være en utfordring for perkutan koronar intervensjon, da det i noen tilfeller er vanskelig å utvide arteriene og plassere og implantere stenter riktig. Dårlig stentplassering er assosiert med økt forekomst av komplikasjoner under inngrepet og suboptimale kliniske langtidsresultater.

Intrakoronar litotripsi innebærer at integrerte elektroder i ballongkateteret sender sjokkbølger (litotripsi) for å bryte ned kalkavleiringene på innsiden av blodkarene. Metoden er markedsført av Shockwave Medical, Inc. som framhever fordeler som forenklet prosedyre, økt sikkerhet og bedre resultater i forkalkninger og / eller harde forsnevringer i koronararteriene.

En systematisk oversikt av Khan et al. 2019 har gjennomgått publikasjoner om denne metoden for alle typer / lokasjoner for vaskulær forkalkning som er publisert frem til juli 2018 (15). Oversikten er basert på totalt 9 studier, tre case-series, en kassustudie, tre konferanse abstrakt og to industri dokumenter. Kun en studie undersøkte intrakoronar behandling med 28% av de 211 studiedeltakerne. De andre inkluderte studiene undersøkte forskjellige intravaskulære behandlinger. Ingen meta-analyse ble utført. Forfatterene konkluderte med: *“Recent studies suggest that lithoplasty is a promising intervention to decrease vessel stenosis in both peripheral artery disease and coronary artery disease, with minimal occurrence of major adverse events. Further research studies, with more rigorous study designs, are needed to determine the effectiveness of lithoplasty in vascular calcifications“*.

Vi vil bruke Khan-studien som grunnlag for en oppdatert gjennomgang av publiserte studier. Vi vil gjennomføre en systematisk oversikt av alle relevante, publiserte studier om litotripsi ved koronararteriesykdom ikke fanget opp av Khan et al. og av studier publisert etter juli 2018 for å belyse effekt og sikkerhet ved metoden.

Metoder og arbeidsform

Vi vil utarbeide en metodevurdering i form av en systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved intrakoronar litotripsi for behandling av pasienter med koronararteriesykdom.

Inklusjonskriterier

Populasjon	Pasienter med avansert koronararteriesykdom, der medisinsk behandling er ikke tilstrekkelig
Intervensjon	Intrakoronar litotripsi
Komparator	Konvensjonell behandling av koronararteriesykdom (ballong angioplastikk, stent implantasjon; rotational eller laser atherektomi)
Utfall	Dødelighet (30 dager, 6 mnd) Alvorlige bivirkninger (procedural, 30d, 6mnd) Karlumen (Vessel patency) Revaskulariseringsrate av mållesjonen (Target lesion revascularization rate) Liggetid på sykehus (dager)
Studie design	Prospektivt kontrollerte studier inkludert randomisert kontrollert studier, ikke-randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte kohortstudier
Tidsrom	Siden databasens begynnelse – dags dato
Språk	Ingen begrensninger

Litteratursøk

Gjennom systematiske søk etter forskning i flere databaser (se nedenfor) vil vi tilstrebe å identifisere så mye som mulig av relevant litteratur som omhandler effekt og sikkerhet ved metoden. Vi vil tilpasse søkene til den enkelte database og bygge opp av tekstord og termer (i databaser som har kontrollert vokabular for indeksering) for intrakoronar litotripsi.

Søkestrategiene vil utarbeides av bibliotekar (GH) og vedlegges den endelige rapporten. Den eksterne faggruppen vil kvalitetssikre søkestrategien emnemessig, og en bibliotekarfagfelle vil kontrollere søkesyntaksen.

Vi planlegger å søke etter forskning om effekt og sikkerhet ved metoden i følgende databaser:

Forskningsartikler og rapporter (oppsummert og primærforskning):

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)

Pågående studier:

- International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
- ClinicalTrials.gov, U.S. National Library of Medicine

Vi vil gjennomgå referanselister i inkluderte studier for om mulig å identifisere relevante studier som ikke er fanget opp av litteratursøkene. Vi vil også vurdere relevante publikasjoner identifisert av faggruppen, og referanselistene her.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering av oversikter og studier:

To medarbeidere (JH, ED) vil velge ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre med Rayyan (Source). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser vil vurderes opp mot inklusjons -og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner bestilles inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons - og eksklusjonskriteriene. To medarbeidere vil vurdere metodisk kvalitet og risiko for skjevhet i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister vedlagt vår håndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (16). Vi vil løse uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Dataauthenting, sammenstilling og kvalitetsvurdering av resultater:

Én medarbeider vil trekke ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. En annen medarbeider vil sjekke alle dataene. For effektspørsmål vil vi registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, antall deltakere, alder og kjønn. For studier med kontrollgrupper vil effektdata analyseres ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5). Dersom vi vurderer at dataene kan sammenstilles, vil vi gjøre meta-analyser. Vi vil bruke en «random effects»-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vil bli testet med I-square (I²) og Chi-square (Chi²). En høy verdi (I² > 50-60 %, p-verdi ≤ 0,1) angir stor heterogenitet mellom studiene. Vi vil bruke risk ratio (RR) for dikotome utfallsmål, standardisert eller vektet gjennomsnittsdifferanse (SMD

eller WMD) for kontinuerlige utfallsmål og beregne 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. Dersom vi vurderer at dataene ikke kan slås sammen, vil resultatene presenteres i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kan sammenstilles vil være store ulikheter i: risiko for systematiske skjevheter, inklusjonskriterier for populasjonen, intervensjoner gitt til sammenligningsgruppen. Alternativt kan vi gjøre subgruppeanalyser der det er mulig eller hensiktsmessig.

Kvalitetsvurdering av resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene vil vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere kvaliteten på den samlede dokumentasjonen (17). Til dette vil vi bruke dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Metoden hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til den oppsummerte dokumentasjonen (Tabell 2). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE vil bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp).

Tabell 2. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestetimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestetimatet: Den ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestetimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestetimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestetimatet ligger nær den sanne effekten.

Fagfelle vurderinger

Prosjektplanen og rapporten skal fagfelles, internt og eksternt. To eksterne medarbeidere bidrar til prosjektplanen og til den endelige metodevurderingen. Vi planlegger å ha to ytterligere eksterne fagfeller for den endelige metodevurderingen.

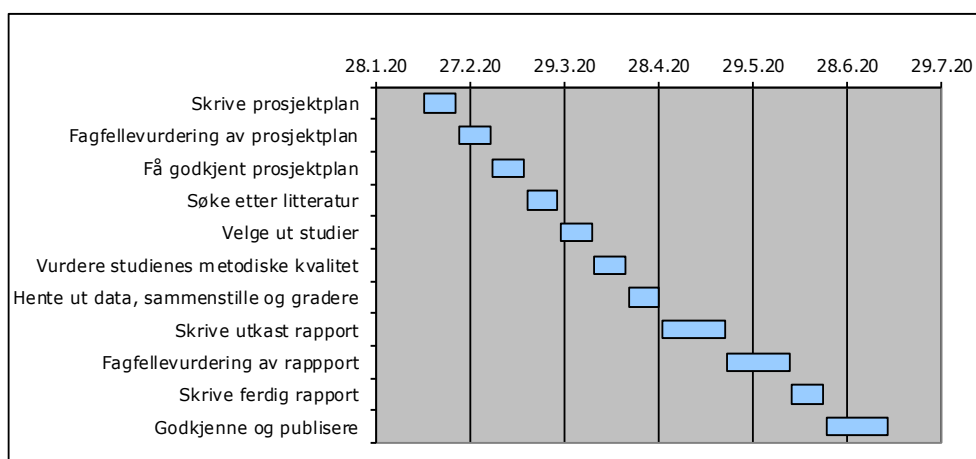
Språk

Vi vil følge FHIs språkprofil.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Gantt-diagram, vedlegg til prosjektplanen

Oppgave	Startdato	Kalender- tid i dager	Sluttdato
Skrive prosjektplan	13.02.2020	10	23.02.2020
Fagfelle vurdering av prosjektplan	24.02.2020	10	05.03.2020
Få godkjent prosjektplan	06.03.2020	10	16.03.2020
Søke etter litteratur	17.03.2020	10	27.03.2020
Velge ut studier	28.03.2020	10	07.04.2020
Vurdere studienes metodiske kvalitet	08.04.2020	10	18.04.2020
Hente ut data, sammenstille og gradere	19.04.2020	10	29.04.2020
Skrive utkast rapport	30.04.2020	20	20.05.2020
Fagfelle vurdering av rapport	21.05.2020	20	10.06.2020
Skrive ferdig rapport	11.06.2020	10	21.06.2020
Godkjenne og publisere	22.06.2020	20	12.07.2020



Oppstartsdato (for FHI.no):

13.02.2020

Sluttdato

12.07.2020

Publikasjon/formidling*– Metodevurdering**– Målgruppe for produktet er Bestillerforum***Risikoanalyse***Hvert elements risikofaktor er produktet av sannsynlighet og konsekvens.**Vurderingen angis med graderingene liten, middels og stor.*

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENS	RISIKOFAKTOR

Referanser/litteratur

Khan S, Li B, Salata K, Aljabri BA, Hussain MA, Khan M, et al. The Current Status of Lithoplasty in Vascular Calcifications: A Systematic Review. Surg Innov 2019;26(5):588-98.

Indeksering for hjemmesiden

PCI, Koronararteriesykdom, Litotripsi, Atherosclerosis, Forkalkning

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

[Metodevarsel ID2019 XXX](#), Intrakoronar litotripsi (Shockwave C2) ved behandling av koronararteriesykdom. 12.08.2019

Khan S, Li B, Salata K, Aljabri BA, Hussain MA, Khan M, et al. The Current Status of Lithoplasty in Vascular Calcifications: A Systematic Review. Surg Innov 2019;26(5):588-98.

1. NyeMetoder. Beslutning i Bestillerforum RHF. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/intrakoronar-litotripsi>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje. Forebygging av hjerte- og karsykdom. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>.
3. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(8):964-76.
4. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391(10124):939-48.
5. Thomas Levin, Donald Cutlip, Gordon M Saperia. Chronic coronary syndrome: Indications for revascularization. UpToDate. Retrieved February 1, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/chronic-coronary-syndrome-indications-for-revascularization?sectionName=SUMMARY%20AND%20RECOMMENDATIONS&to picRef=1579&anchor=H23&source=see_link#H23.
6. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):476-90.
7. Nasjonalt Servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre: Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC) [cited 03.02.2020]. Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/484/resultater/1047>
8. Steigen T. PCIStore norske leksikon[cited 03.03.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/PCI>
9. Wasiake J, Law J, Watson P, Spinks A. Percutaneous transluminal rotational atherectomy for coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003334.
10. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
11. Palla MB, Briasoulis A, Javed AA, Mallikethi-Reddy S, Afonso L, Schreiber T, et al. ROTATIONAL ATHERECTOMY VERSUS STANDARD PCI IN PATIENTS WITH CALCIFIED CORONARY LESIONS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71(11 Supplement):A1275.
12. Ulusoy FR, Yolcu M, Ipek E, Korkmaz AF, Gurler MY, Gulbaran M. Coronary Artery Disease Risk Factors, Coronary Artery Calcification and Coronary Bypass Surgery. *J Clin Diagn Res* 2015;9(5):OC06-10.
13. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart* 2014;100(15):1158-64.
14. Mohan J, Bhatti K, Zeltser R. Coronary Artery Calcification. In: StatPearls. Treasure Island (FL)2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085579>
15. Khan S, Li B, Salata K, Aljabri BA, Hussain MA, Khan M, et al. The Current Status of Lithoplasty in Vascular Calcifications: A Systematic Review. *Surg Innov* 2019;26(5):588-98.
16. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/brukererfaring/2015_handbok_slik_oppsummerer_vi_forskning.pdf.

17. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-6.