

Aan de minister van Volksgezondheid  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015005763

Datum 27 februari 2015  
Betreft Standpunt LVAD als bestemmingstherapie bij hartfalen

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. mr. B. Blekkenhorst  
T +31 (0)20 797 85 42

**Onze referentie**

2015005763

Geachte mevrouw Schippers,

Hierbij zenden wij u het op 27 februari 2015 vastgestelde standpunt Left Ventricular Assist Device (LVAD) ("kunsthart") als bestemmingstherapie bij hartfalen.

Hierin concluderen wij dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen, LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. De indicatiecriteria zoals vermeld in het consensusdocument van de beroepsgroep garanderen naar de mening van Zorginstituut Nederland dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

De volgende aandachtspunten zijn voor een gepaste uitvoering van de zorg van belang:

1. Er moet zorgvuldige selectie van patiënten plaatsvinden, conform het door de beroepsgroep vastgestelde consensusdocument. De indicatie moet multidisciplinair worden vastgesteld en goed worden gedocumenteerd.
2. Alleen professionals met expertise op het gebied van advanced heart failure en instellingen die voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, mogen deze zorg uitvoeren. Hiervoor is in de eerste plaats de beroepsgroep zelf verantwoordelijk.
3. Alle LVAD zorg dient vastgelegd te worden in een landelijke patiëntenregistratie. De gegevens dienen regelmatig te worden geëvalueerd door de beroepsgroepen. Aan de hand van deze evaluaties wordt het consensusdocument indien nodig aangepast. Zorginstituut Nederland zal bovendien zelf aan de hand van deze analyses de uitwerking van dit standpunt in de zorgpraktijk monitoren en evalueren.

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen zoals geïndiceerd conform het consensusdocument van de beroepsgroep, LVAD als bestemmingstherapie behoort tot de basisverzekering.

Dit standpunt gaat in per 1 augustus 2014.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
27 februari 2015

**Onze referentie**  
2015005763

Standpunt Left Ventricular Assist Device  
(LVAD) als bestemmingstherapie bij hartfalen

Datum	27 februari 2015
Status	definitief



## Colofon

Volgnummer 2014050657

Zaaknummer 2010057002

Contactpersoon mw. mr. B. Blekkenhorst

Afdeling Sector Zorg

Uitgebracht aan De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

- 1 Inleiding—7**
  - 1.1 Aanleiding—7
  - 1.2 Centrale vraag—7
  - 1.3 Leeswijzer—7
  
- 2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—9**
  - 2.1 Wat zijn de criteria?—9
  - 2.2 Hoe toetsen wij?—9
  
- 3 Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—11**
  - 3.1 Om welke indicatie gaat het?—11
  - 3.2 Voldoet de zorgvorm als bestemmingstherapie bij behandeling van hartfalen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—11
  - 3.3 Consensusdocument—11
  - 3.4 Aandachtspunten—11
  - 3.5 Advies Wetenschappelijke Adviesraad—12
  - 3.6 Conclusie criterium stand wetenschap en praktijk—12
  
- 4 Consultatie—13**
  
- 5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—15**
  
- 6 Consequenties voor de praktijk—17**
  - 6.1 Zorgactiviteiten—17
  - 6.2 Aanspraakcode—17
  - 6.3 Ingangsdatum-17
  - 6.4 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomsten-17
  - 6.5 Kostenconsequentieraming - 18

Bijlage 1: Medische achtergrondrapportage

Bijlage 2: Consensusdocument Werkgroep LVAD





## Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van Left Ventricular Assist Device (LVAD) als bestemmingstherapie bij patiënten met hartfalen (eindstadium).

LVAD's (steunharten) worden in Nederland toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen als overbrugging van de wachttijd tot een harttransplantatie kan worden uitgevoerd (overbrugging naar transplantatie; bridge to transplantation). In 2007 heeft het College voor Zorgverzekeringen (sinds 1 april 2014: Zorginstituut Nederland) een standpunt uitgebracht over LVAD als bestemmingstherapie (destination therapy). Ons standpunt was toen dat dit geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Gezien de snelle ontwikkeling van het steunhart in de afgelopen jaren en de beschikbaarheid van nieuwe literatuur hierover, is een nieuw standpunt geïndiceerd.

Daarnaast hebben de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) gezamenlijk een consensusdocument opgesteld over het gebruik van LVAD's als bestemmingstherapie. Dit document bevat indicatiecriteria en kwaliteitseisen voor de zorgaanbieders.

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) concludeert dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen, LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. De indicatiecriteria zoals vermeld in het consensusdocument van de beroepsgroep garanderen naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

De volgende aandachtspunten zijn voor een gepaste uitvoering van de zorg van belang:

1. Er moet zorgvuldige selectie van patiënten plaatsvinden, conform het door de beroepsgroep vastgestelde consensusdocument. De indicatie moet multidisciplinair worden vastgesteld en goed worden gedocumenteerd;
2. Alleen professionals met expertise op het gebied van advanced heart failure en instellingen die voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, mogen deze zorg uitvoeren. Hiervoor is in de eerste plaats de beroepsgroep zelf verantwoordelijk;
3. Alle LVAD zorg dient vastgelegd te worden in een landelijke patiëntenregistratie. De gegevens dienen regelmatig te worden geëvalueerd door de beroepsgroepen. Aan de hand van deze evaluaties wordt het consensusdocument indien nodig aangepast. Het Zorginstituut zal bovendien zelf aan de hand van deze analyses de uitwerking van dit standpunt in de zorgpraktijk monitoren en evalueren.

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen zoals geïndiceerd conform het consensusdocument van de beroepsgroep, LVAD als bestemmingstherapie behoort tot de basisverzekering.

Dit standpunt gaat in per 1 augustus 2014.



## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Eén van de taken van Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) is het beoordelen of zorg onder de basisverzekering valt. Deze beoordeling heeft de vorm van een standpunt.

LVAD's (steunharten) worden in Nederland toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen als overbrugging van de wachttijd tot een harttransplantatie kan worden uitgevoerd (overbrugging naar transplantatie; bridge to transplantation).

In 2007 bracht het College voor Zorgverzekeringen (vanaf 1 april 2014: Zorginstituut Nederland) een standpunt uit over LVAD als bestemmingstherapie. De conclusie was destijds dat LVAD als bestemmingstherapie niet voldeed aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium "stand van wetenschap en praktijk".

Gezien de snelle ontwikkeling van het steunhart in de afgelopen jaren en de beschikbaarheid van nieuwe literatuur, is een nieuw standpunt geïndiceerd. Het Zorginstituut heeft daartoe een systematische review van de medisch wetenschappelijke literatuur en een economische evaluatie laten uitvoeren (zie bijlage 1 bij de medische achtergrondrapportage).

### 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of LVAD als bestemmingstherapie bij eindstadium hartfalen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

### 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken dat de behoefte aan behandeling van hartfalen een te verzekeren risico is. Daarna bespreken we of LVAD als bestemmingstherapie bij behandeling van eindstadium hartfalen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.



## 2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

### 2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

### 2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

Een concept standpunt, inclusief de achtergrondrapportage, leggen wij ter consultatie voor aan de betrokken patiëntenvereniging(en) en wetenschappelijke vereniging(en). We laten ons ook adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is een assessmentcommissie die ons adviseert op bijvoorbeeld het gebied van medisch-specialistische zorg, AWBZ en geneesmiddelen. De reacties naar aanleiding van de consultatie en bespreking in de WAR nemen wij op in het definitieve standpunt. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut stelt het uiteindelijke standpunt vast.



### 3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

Omdat de behandeling van hartfalen valt onder geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (artikel 10 onder a Zorgverzekeringswet en artikel 2.4, eerste lid Besluit zorgverzekering) gaat het in dit standpunt uitsluitend om de vraag of LVAD als bestemmingstherapie bij behandeling van hartfalen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

#### 3.1 Om welke indicatie gaat het?

Eindstadium hartfalen.

#### 3.2 Voldoet de zorgvorm bij behandeling van hartfalen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen. Het Zorginstituut heeft door een onafhankelijk onderzoeksbureau (ME-TA) onderzoek laten doen naar de stand van de wetenschap en praktijk van LVAD als bestemmingstherapie bij hartfalen<sup>1</sup>. Dit onderzoek hebben wij als uitgangspunt genomen voor onze medische achtergrondrapportage (bijlage 1 bij dit standpunt). Wij verwijzen voor een meer inhoudelijke behandeling naar dit onderzoek, hieronder volgt de conclusie.

Het Zorginstituut concludeert dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. Zij hebben hiertoe een consensusdocument opgesteld. De indicatiecriteria zoals vermeld in dit consensusdocument garanderen naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

#### 3.3 Consensusdocument

De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) hebben gezamenlijk een consensusdocument opgesteld over het gebruik van LVAD's. Dit document bevat indicatiecriteria (welke patiënten komen in aanmerking en welke niet) en kwaliteitseisen voor de zorgaanbieders (professionals en instellingen). Zie voor het volledige document bijlage 2 bij de medische achtergrondrapportage.

De wetenschappelijke verenigingen hebben benadrukt dat dit protocol dynamisch en aan veranderingen onderhevig is. Indien in de toekomst literatuur met voldoende bewijskracht wordt gepubliceerd, kan het protocol worden bijgesteld en de indicaties kunnen dienovereenkomstig veranderen. Dit indicatieprotocol garandeert naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD medisch verantwoordelijk en doelmatig zullen zijn.

#### 3.4 Aandachtspunten

Voor een gepaste uitvoering van de zorg zijn de volgende aandachtspunten van belang.

1. Er moet zorgvuldige selectie van patiënten plaatsvinden, conform het door de beroepsgroep vastgestelde consensusdocument. De indicatie moet multidisciplinair worden vastgesteld en goed worden gedocumenteerd;

---

<sup>1</sup> De opdrachtgever van dit onderzoek is het College voor Zorgverzekeringen, vanaf 1 april 2014 bekend als het Zorginstituut Nederland.

2. Alleen professionals met expertise op het gebied van advanced heart failure en instellingen die voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, mogen deze zorg uitvoeren. Hiervoor is in de eerste plaats de beroepsgroep zelf verantwoordelijk;
3. Alle LVAD zorg dient vastgelegd te worden in een landelijke patiëntenregistratie. De gegevens dienen regelmatig te worden geëvalueerd door de beroepsgroepen. Aan de hand van deze evaluaties wordt het consensusdocument indien nodig aangepast. Het Zorginstituut zal bovendien zelf aan de hand van deze analyses het gebruik van de LVAD als bestemmingstherapie in relatie tot het indicatiegebied evalueren.

### **3.5 Advies Wetenschappelijke Adviesraad**

We hebben ons op 8 december 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR adviseert ons te concluderen dat LVAD als bestemmingstherapie onder de voorwaarden als vermeld in het consensusdocument, deel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Wij nemen dit advies over.

De WAR maakt aanvullend de volgende opmerkingen over de kwaliteitseisen die de beroepsgroep opsomt in het consensusdocument (p. 22).

- Waar de beroepsgroep in punt 5 en 6 spreekt van 'toegewijde' hartfalen cardiologen en cardiothoracaal chirurgen, voldoende getraind in advanced heart failure, merkt de WAR op dat het hier zorgaanbieders met 'expertise' op het gebied van advanced heart failure zou moeten betreffen. Wij hebben dit opgenomen bij de aandachtspunten voor een gepaste uitvoering van de zorg.
- De WAR merkt bij punt 15 op dat monitoring in dit verband belangrijk is. Wij zijn voornemens de uitwerking van dit standpunt op de zorgpraktijk te monitoren.

### **3.6 Conclusie stand wetenschap en praktijk**

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekeren met eindstadium hartfalen zoals geïndiceerd conform het consensusdocument, LVAD als bestemmingstherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.



## 4 Consultatie

Het Zorginstituut heeft op 19 augustus 2014 de betrokken patiëntenvereniging, de wetenschappelijke verenigingen en Zorgverzekeraars Nederland geconsulteerd. Hieronder treft u de uitkomsten aan.

### De Hart & Vaatgroep (HVG)

De HVG heeft op 20 november 2014 per email gereageerd. De HVG onderschrijft onze conclusie dat onder de voorwaarden zoals gesteld in het consensusdocument LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen tot de basisverzekering behoort.

### Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)

De NVVC heeft op 17 september 2014 per email een uitgebreide reactie verzonden. De NVVC geeft aan het concept standpunt en de achtergrondrapportage een volledig en up-to-date beeld geven van de 'stand van de wetenschap'. Er zijn ook een aantal aanvullende opmerkingen gemaakt die inmiddels zijn verwerkt in het standpunt.

### Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT)

De NVT heeft gereageerd per brief van 18 september 2014. De NVT onderschrijft de conclusies, zoals deze in het conceptrapport zijn opgenomen en is van mening dat het een goede zaak zou zijn als, onder de genoemde voorwaarden de plaatsing van een LVAD als bestemmingstherapie als verzekerde zorg zou worden opgenomen. Via haar reactie aan ons adviseert het bestuur van de NVT verder de minister om voor dit programma een aparte vergunning te verstrekken in het kader van de WBMV aan de centra, die kunnen aantonen te voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen.

### Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

ZN heeft op 16 oktober 2014 per email een reactie verzonden. ZN is het eens met de inhoud van het standpunt en wijst op het belang van strenge indicatiecriteria. ZN merkt op dat een indicatiestelling die geheel aan het veld wordt overgelaten een dynamiek veroorzaakt die vanuit zorgverzekeraarsperspectief niet wenselijk is, aangezien de indicatiestelling dan zonder meer door het veld kan worden uitgebreid.

Het Zorginstituut merkt op dat een verruiming van de indicatiestelling inderdaad mogelijk is, maar dat dit in het door de beroepsgroepen opgestelde consensusdocument dient te zijn verantwoord en nieuwe/ruimere interventie-indicatiecombinaties getoetst moeten worden aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Zorgverzekeraars kunnen dit consensusdocument gebruiken als basis voor hun inkoopbeleid en om in individuele gevallen te beoordelen of een indicatie conform dit document is. Daarnaast behouden verzekeraars een verantwoordelijkheid om onderzoek te doen naar de stand van de wetenschap en praktijk van gewijzigde indicatie-interventiecombinaties. Over te ruime indicatiestelling (volume) kunnen bij de inkoop van zorg ook afspraken worden gemaakt tussen de aanbieders en de verzekeraars.

ZN merkt op dat uit de kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat de incrementele kosten meer dan 100.000/QALY zijn, en vraagt hoe zich dit verhoudt met de indertijd door de Raad voor Volksgezondheid & Zorg (RVZ) gesuggereerde maximum van 80.000/QALY. Wij merken hierover het volgende op: in de eerste plaats is de kosteneffectiviteitsanalyse gebaseerd op inmiddels verouderde gegevens en is het de verwachting dat de kosten per QALY inmiddels lager zullen zijn.

In de tweede plaats is de suggestie van de RVZ om kosten/QALY aan een maximum te koppelen en de vergoedingsvraag hiervan te laten afhangen, niet door de minister van VWS overgenomen. Dit betekent dat als een kosteneffectiviteitsratio boven dit bedrag uitkomt, er niet de consequentie volgt dat de zorg niet in het basispakket wordt opgenomen. Ondanks het feit dat een kosteneffectiviteitsanalyse op dit moment geen invloed heeft op de vraag of een interventie-indicatiecombinatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, zien wij in een dergelijke hoogte van een incrementele kosteneffectiviteitsratio (incremental cost-efficacy ratio) een signaal dat er zorgvuldige indicatiestelling plaats dient te vinden. Dit is dan ook precies de reden dat het Zorginstituut de beroepsgroepen heeft gevraagd om de indicaties voor LVAD zo nauwkeurig mogelijk en onderbouwd te benoemen in het consensusdocument.

ZN merkt vervolgens op dat de indicatiestelling voor LVAD dient plaats te vinden in centra waar ook de afweging harttransplantatie wordt gemaakt. Dit om te voorkomen dat 'men relatief snel naar de LVAD grijpt'. Wij zijn van mening dat de beroepsgroepen hieraan voldoen in hun kwaliteitseisen: 'Het toepassen van LVAD therapie is alleen mogelijk binnen een programma van geïntegreerde zorg voor eindstadium hartfalen (advanced heart failure). Dit omvat optimaliseren van medicamenteuze therapie en device en *evaluatie voor harttransplantatie*' (consensusdocument p. 20 en punt 2 op p. 23).

## 5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen, LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan worden gerekend tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. De indicatiecriteria zoals vermeld in het consensusdocument van de beroepsgroep garanderen naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

De volgende aandachtspunten zijn voor een gepaste uitvoering van de zorg van belang:

1. Er moet zorgvuldige selectie van patiënten plaatsvinden, conform het door de beroepsgroep vastgestelde consensusdocument. De indicatie moet multidisciplinair worden vastgesteld en goed worden gedocumenteerd;
2. Alleen professionals met expertise op het gebied van advanced heart failure en instellingen die voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, mogen deze zorg uitvoeren. Hiervoor is in de eerste plaats de beroepsgroep zelf verantwoordelijk;
3. Alle LVAD zorg dient vastgelegd te worden in een landelijke patiëntenregistratie. De gegevens dienen regelmatig te worden geëvalueerd door de beroepsgroepen. Aan de hand van deze evaluaties wordt het consensusdocument indien nodig aangepast. Het Zorginstituut zal bovendien zelf aan de hand van deze analyses de uitwerking van dit standpunt in de zorgpraktijk monitoren en evalueren.



## 6 Consequenties voor de praktijk

### 6.1 **Zorgactiviteiten**

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteit is reeds aanwezig. Het betreft ZA-code 033296 met de volgende omschrijving: Implantatie Ventricular Assist Device (VAD)

### 6.2 **Aanspraakcode**

De zorgactiviteit is oranje gekleurd (aanspraakcode 2601). Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

### 6.3 **Ingangsdatum**

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden.

LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen voldoet bij de juiste indicatie en onder de in het consensusdocument genoemde voorwaarden aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk per 1 augustus 2014. Aangezien het consensusdocument van latere datum is dan de literatuursearch, en beiden bepalend zijn voor de vaststelling van de stand van de wetenschap en praktijk, is bepalend voor de ingangsdatum het moment waarop het consensusdocument werd vastgesteld. Deze ingangsdatum is gebaseerd op vaststellingsdatum van het consensusdocument.

### 6.4 **Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst**

LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan worden toegepast bij patiënten die voldoen aan de voorwaarden zoals gesteld in het consensusdocument (zie ook hoofdstuk 5 van dit standpunt).

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt en het consensusdocument genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

#### **6.5 Kostenconsequentieraming**

In het rapport van ME-TA wordt uitgegaan van een budgetimpact van € 13.000.000 in het eerste jaar en op de lange termijn ongeveer € 33.000.000. ME-TA gaat hierbij uit van 100 LVAD implantaties per jaar.

Navraag bij de beroepsgroep heeft ons geleerd dat de beroepsgroep zelf verwacht dat jaarlijks ongeveer 75 patiënten in aanmerking komen voor een LVAD.

Uitgaande van de cijfers van ME-TA en de raming van de beroepsgroep, komen we uit op een kostenconsequentieraming van € 9.750.000 per jaar en op de lange termijn ongeveer € 24.750.000.

#### **Zorginstituut Nederland**

*Lid Raad van Bestuur*

dr. A. Boer

Achtergrondrapportage beoordeling stand van  
de wetenschap en praktijk

Left ventricular assist device (LVAD) als  
bestemmingstherapie bij hartfalen

Datum 27 februari 2015  
Status Definitief





## Colofon

Volgnummer 2014014054  
Zaaknummer 2010057002  
Contactpersoon mw. dr. G. Ligtenberg, mw. mr. B. Blekkenhorst  
+31 (0)20 797 87 95

Afdeling Sector Zorg

Uitgebracht aan



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

### **Inleiding—7**

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Hartfalen—8
- 1.3 LVAD's—9

### **2 Beoordeling—13**

- 2.1 Literatuur over effectiviteit—13
  - 2.1.1 Pulsatiële LVAD's—13
  - 2.1.2 Continue LVAD's—14
  - 2.1.3 Lopende / geplande studies—15
- 2.2 Patiëntenclassificatie en dataregistratie: INTERMACS—15
- 2.3 Economische evaluatie—16
- 2.4 Standpunten en richtlijnen—17

### **3 Discussie en conclusie—21**

- 3.1 LVAD als bestemmingstherapie—20
- 3.2 Standpunt en voorwaarden—20
  - Overwegingen en kosteneffectiviteit-21
  - Conclusie-21



## Samenvatting

Left ventricular assist devices (LVAD's, 'steunharten') worden in Nederland al enkele tientallen jaren gebruikt bij patiënten met ernstig hartfalen als overbrugging van de wachttijd voor een harttransplantatie. Inmiddels is de techniek van het steunhart zodanig ontwikkeld dat steeds vaker toepassing plaatsvindt als 'bestemmingstherapie', dus ook zonder dat op termijn een harttransplantatie volgt. Dit betekent een mogelijke indicatie-uitbreiding: ook patiënten met contra-indicaties voor een harttransplantatie kunnen in aanmerking komen voor een LVAD. Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) heeft een systematische review laten uitvoeren van de medisch-wetenschappelijke literatuur over de effectiviteit van LVAD's ten opzichte van conservatieve behandeling bij ernstig hartfalen, zich op de hoogte gesteld van de huidige richtlijnen en toepassingen in het buitenland, en overlegt met de betrokken beroepsgroepen, te weten cardiologen en cardiochirurgen.

Daarnaast hebben de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) gezamenlijk een consensusdocument opgesteld over het gebruik van LVAD's als bestemmingstherapie. Dit document bevat indicatiecriteria en kwaliteitseisen voor de zorgaanbieders.

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) concludeert dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen, LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. De indicatiecriteria zoals vermeld in het consensusdocument van de beroepsgroep garanderen naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

De volgende aandachtspunten zijn voor een gepaste uitvoering van de zorg van belang:

1. Er moet zorgvuldige selectie van patiënten plaatsvinden, conform het door de beroepsgroep vastgestelde consensusdocument. De indicatie moet multidisciplinair worden vastgesteld en goed worden gedocumenteerd;
2. Alleen professionals met expertise op het gebied van advanced heart failure en instellingen die voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, mogen deze zorg uitvoeren. Hiervoor is in de eerste plaats de beroepsgroep zelf verantwoordelijk;
3. Alle LVAD zorg dient vastgelegd te worden in een landelijke patiëntenregistratie. De gegevens dienen regelmatig te worden geëvalueerd door de beroepsgroepen. Aan de hand van deze evaluaties wordt het consensusdocument indien nodig aangepast. Het Zorginstituut zal bovendien zelf aan de hand van deze analyses de uitwerking van dit standpunt in de zorgpraktijk monitoren en evalueren.

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen zoals geïndiceerd conform het consensusdocument van de beroepsgroep, LVAD als bestemmingstherapie behoort tot de basisverzekering.



## Inleiding

### 1.1

#### **Aanleiding**

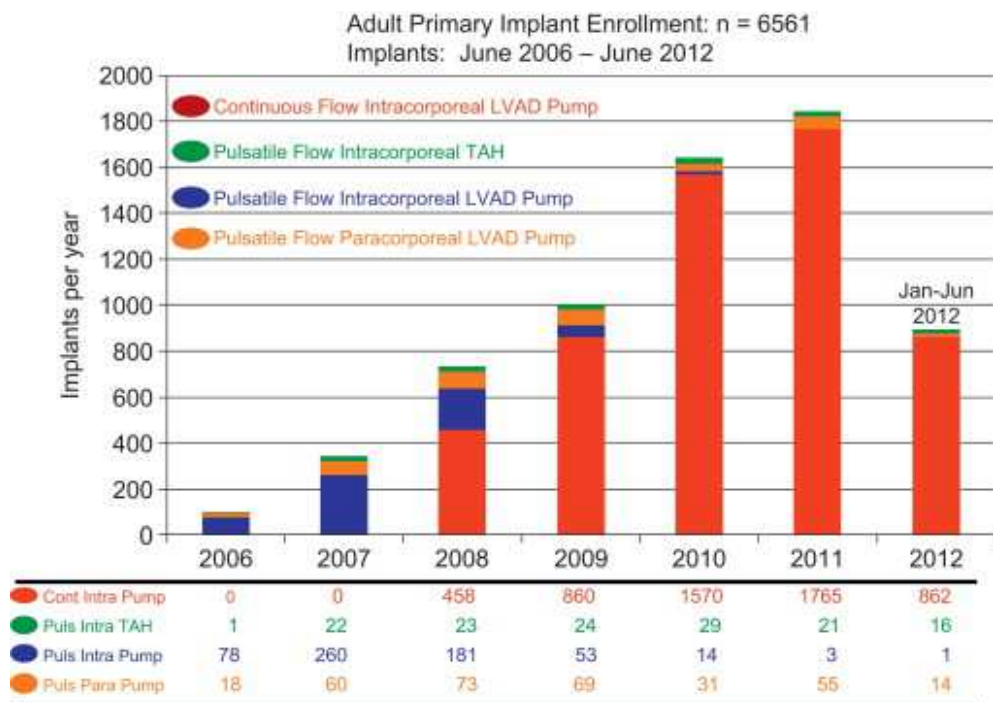
Left ventricular assist devices (LVAD's, steunharten) worden in Nederland toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen als overbrugging van de wachttijd totdat een harttransplantatie kan worden uitgevoerd (overbrugging naar transplantatie, bridge to transplantation). Nu de technologie van het steunhart zich verder ontwikkelt, kennis en ervaring toenemen en het aantal complicaties afneemt, doet zich de vraag voor of de LVAD's ook toegepast kunnen worden bij patiënten met ernstig hartfalen die niet in aanmerking komen voor een harttransplantatie, als zgn. bestemmingstherapie (destination therapy). Dit zou een belangrijke uitbreiding van het indicatiegebied kunnen betekenen en mogelijk ook consequenties hebben voor het huidige vergunningenbeleid.<sup>1</sup> Binnen de beroepsgroepen (cardiologie en cardiochirurgie) vindt discussie plaats over deze nieuwe indicatie. In de Verenigde Staten worden al LVAD's als bestemmingstherapie geplaatst en is het aantal LVAD-behandelingen na de FDA-goedkeuring fors toegenomen (fig 1).<sup>2</sup> Ook in Europa zijn inmiddels veel LVAD's geplaatst als bestemmingstherapie. Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) acht het daarom nodig om opnieuw een beoordeling van de LVAD als bestemmingstherapie uit te voeren en ook de kosteneffectiviteit van deze behandeling in kaart te brengen. Een duidelijk standpunt over de vraag of dit verzekerde zorg betreft dient verzekerden, professionals en zorgverzekeraars.

In 2007 heeft het College voor Zorgverzekeringen (sinds 1 april 2014: Zorginstituut Nederland) ook een dergelijke beoordeling uitgevoerd. Het oordeel toen was dat LVAD als bestemmingstherapie geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Gezien de snelle ontwikkeling van het steunhart in de afgelopen jaren en de beschikbaarheid van nieuwe literatuur, is een nieuw standpunt geïndiceerd. Het Zorginstituut heeft daartoe een systematische review van de medisch-wetenschappelijke literatuur en een economische evaluatie laten uitvoeren (zie bijlage 1, ME-TA rapport). Bovendien heeft met de relevante beroepsgroepen, cardiologen en cardiochirurgen, overleg plaatsgevonden over indicatiestelling en kwaliteitseisen.

In dit rapport treft u een samenvatting aan van de recente literatuur (bijlage 1) en van de consensus (bijlage 2 bij het Standpunt) onder de beroepsgroepen, gevolgd door het standpunt of deze zorg wel of niet tot het verzekerde pakket behoort.

<sup>1</sup> Op dit moment is de vergunning om LVAD's toe te passen gekoppeld aan de vergunning om harttransplantaties uit te voeren (i.h.k.v. de WBMV). Het UMC Utrecht, het UMC Rotterdam en het UMC Groningen hebben zo'n vergunning.

<sup>2</sup> In februari 2010 heeft de Amerikaanse FDA toestemming verleend voor toepassing van de LVAD als bestemmingstherapie. In de praktijk volgen de meeste grote verzekeraars in de VERENIGDE STATEN een dergelijke 'approval'.



Figuur 1. Aantal patiënten bij wie een LVAD is geplaatst in de periode 23 juni 2006 – 30 juni 2012 en van wie gegevens zijn opgeslagen in de INTERMACS-databank, gestratificeerd naar soort LVAD en jaar van plaatsing. TAH = kunsthart.<sup>3</sup>

## 1.2

### Hartfalen

Hartfalen houdt in een verminderde pompfunctie van het hart, als gevolg van bijvoorbeeld een hartinfarct of een aangeboren hartaandoening. De symptomen bestaan uit o.a. een verminderde inspanningstolerantie, kortademigheid en vermoeidheid. De ernst wordt meestal uitgedrukt in de NYHA klassen I –IV.<sup>4</sup>

De prevalentie van hartfalen in Nederland neemt sterk toe met de leeftijd. In de leeftijdscategorie 15 – 64 jaar is de prevalentie 1.8 per 1000 voor mannen en 1.3 per 1000 voor vrouwen. Boven de 65 jaar stijgt dit naar resp. 39.3 en 46.5 per 1000, boven de 85 jaar is de prevalentie 113.1 resp. 116.3 per 1000 (bron: [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)).

De prognose van ernstig hartfalen is slecht. Uit zowel Nederlandse als buitenlandse studies blijkt dat de mortaliteit één jaar na het stellen van de diagnose 25 - 40 % is (fig. 2, ontleend aan [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)).

De standaardbehandeling van patiënten met hartfalen is 'optimaal conservatief', d.w.z. bestaand uit medicatie (eventueel intraveneus), dieetmaatregelen en leefstijlverandering. Eventueel wordt deze behandeling aangevuld met cardiale resynchronisatietherapie. Patiënten met eindstadium hartfalen moeten vaak worden opgenomen in het ziekenhuis en hebben een slechte kwaliteit van leven.

Een kleine minderheid van de patiënten komt in aanmerking voor een

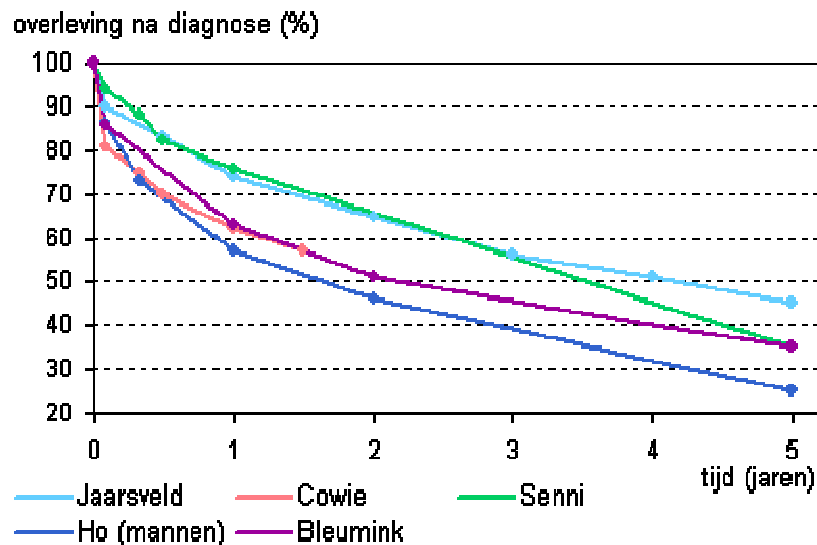
<sup>3</sup> Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The fifth INTERMACS annual report. J Heart Lung Transpl 2013; 32: 141-56.

<sup>4</sup> New York Heart Association. De ernstigste vorm, NYHA klasse IV, betekent dat er geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk is zonder klachten en dat de klachten ook in rust aanwezig zijn.



harttransplantatie. Deze behandeling eist levenslang veel van de patiënt en van het behandelteam maar resulteert in een uitstekende overlevingskans (de mediane overlevingsduur is ruim 11 jaar). Het aantal transplantaties wordt echter beperkt door grote schaarste aan geschikte donorharten.

De huidige wachttijd voor een harttransplantatie is meer dan een jaar. Deze wachttijd kan eventueel overbrugd worden met een zgn. steunhart, een implanteerbare mechanische pomp die de pompfunctie van het hart (meestal de linkerventrikel) ondersteunt/overneemt: het left ventricular assist device, de LVAD.



Figuur 2. Overleving ernstig hartfalen in Nederlandse en buitenlandse cohorten, gerapporteerd in 2012. ([www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)).

### 1.3 LVAD's

#### 1.3.1 Inleiding

De LVAD is een mechanische pomp die in de borstholte of bovenste buikholte wordt geïmplant. De pomp is chirurgisch via twee canules met de bloedsomloop verbonden. Het bloed stroomt vanuit het linker atrium de linker ventrikel binnen, en wordt vervolgens via de pomp in de aorta gepompt. De slecht functionerende linker ventrikel wordt dus 'gebypassed' door de mechanische pomp. Een externe controle-unit is verbonden met de pomp. (zie fig. 3)

LVAD's kunnen onderverdeeld worden in twee categorieën: de pulsatiele pompen en de continue pompen.

De pulsatiele pompen bootsen de hartslag na; de continue pompen niet: deze geven een continue flow. De laatste jaren worden nog uitsluitend continue pompen gebruikt: deze zijn kleiner, maken minder geluid en hebben een langere levensduur. Dit betekent dat (oudere) studies waarin pulsatiele pompen zijn onderzocht niet goed bruikbaar zijn voor een oordeel over de effectiviteit van de pompen die op dit moment worden gebruikt.

Pulsatiele pompen zijn de HeartMate (X)VE, Thoratec PVAD en Novacor.

Continue pompen zijn de HeartMate II, HeartWare, Jarvik 2000 en MicroMed DeBakey LVAD.

### 1.3.2 *Indicaties voor LVAD-plaatsing*

Op dit moment worden in Nederland per jaar enkele tientallen LVAD's geïmplantéerd als overbrugging tot een harttransplantatie.

Het kan voorkomen dat de plaatsing van een LVAD als overbruggingstherapie uiteindelijk niet gevolgd wordt door een harttransplantatie. De levensduur van een LVAD is door verbeterde technologie en minder complicaties langer dan vroeger (> 3 jaar) en de bewegingsvrijheid van de patiënt is toegenomen. Vóór plaatsing van een LVAD zal in principe bepaald worden of de patiënt in aanmerking komt voor een harttransplantatie of niet. Daarna kan bij de transplantatiekandidaat eventueel de keus worden gemaakt om het LVAD in situ te laten als de patiënt afziet van transplantatie óf als er in de loop van de tijd alsnog contra-indicaties voor transplantatie zijn ontstaan. Mocht het hart herstellen dan kan het LVAD worden verwijderd (het is dan -achteraf- gebruikt als 'bridge to recovery'). Wanneer vooraf wordt gesteld dat de patiënt geen kandidaat is voor transplantatie kan dat definitief zijn maar later ook tijdelijk blijken als bijvoorbeeld een contra-indicatie voor transplantatie verdwijnt tijdens de LVAD-ondersteuning. Met andere woorden: er is geen absolute scheiding tussen gebruik van een LVAD als overbrugging tot transplantatie, als overbrugging tot herstel of als bestemmingstherapie.

### 1.3.3 *Bestemmingstherapie: om hoeveel patiënten gaat het?*

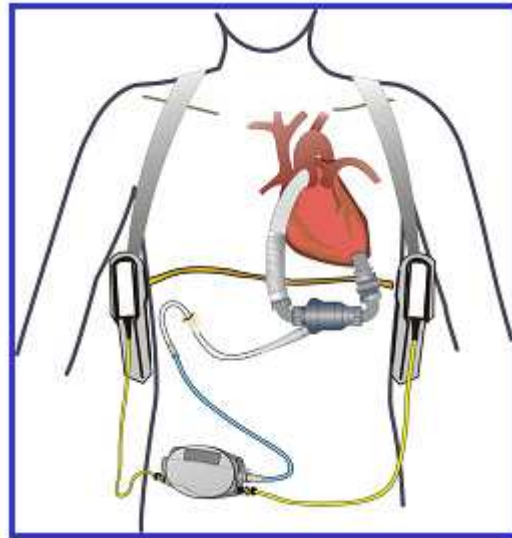
Een belangrijk punt is dat, indien LVAD's toegepast worden als bestemmingstherapie, de indicatie uitgebreid wordt, namelijk met patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie op grond van co-morbiditeit of leeftijd. De auteurs van de systematische review zijn nagegaan of er gegevens bekend zijn over de incidentie en prevalentie van hartfalen in Nederland (bijlage 1 META-rapport, H. 2). Vervolgens hebben zij op grond van de gegevens uit LVAD-studies betreffende contra-indicaties e.d. een schatting gemaakt van het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking zou kunnen komen voor LVAD plaatsing.

Directe gegevens over het aantal patiënten met *eindstadium* hartfalen bleken niet voorhanden, maar op grond van buitenlandse prevalenties wordt de prevalentie in Nederland geschat op 1200 tot 2400 patiënten. De incidentie wordt geschat op 400 tot 800 patiënten per jaar.

Een deel van deze patiënten zou in aanmerking kunnen komen voor een LVAD als bestemmingstherapie. Hoe groot dat deel is, is onbekend. In de REMATCH studie (2001) werd slechts ± 15% van de gescreende patiënten geschikt geacht voor inclusie. In een andere studie was het percentage geïnccludeerde patiënten 68% van het aantal gescreenden. Dit zou, theoretisch, kunnen betekenen dat jaarlijks van 60 (15% van 400) tot maximaal 500 (68% van 800) indicaties voor LVAD kunnen worden gesteld. Het is echter niet mogelijk om op grond van deze beperkte gegevens een realistische prognose uit te spreken voor de Nederlandse populatie.

Het is dus onbekend hoeveel van de Nederlandse patiënten met eindstadium hartfalen in aanmerking zouden komen voor een LVAD als bestemmingstherapie. Deskundigen schatten het aantal in op ongeveer 75 LVAD plaatsingen per jaar. Zij denken dat de behandeling op zeer beperkte schaal zal plaatsvinden, omdat deze niet alleen kostbaar is maar ook heel intensief: het vergt veel inspanning van ziekenhuis en staf om een dergelijk programma van de grond te krijgen en operationeel te houden. Daarbij komt de grote druk op de beschikbare bedden. LVAD-dragers zullen zich met alle (niet alleen LVAD-gerelateerde) medische problemen tot het LVAD centrum wenden of verwezen worden omdat ervaring in andere ziekenhuizen ontbreekt.

Het Leids Universitair Medisch Centrum voert sinds enkele jaren een Destination LVAD programma uit. In september 2014 waren 71 patiënten met zeer ernstig hartfalen verwezen naar dit programma. Hiervan zijn er 28 geaccepteerd voor plaatsing van een LVAD. De eerste 1-jaarsresultaten zijn vergelijkbaar met die uit de internationale literatuur.



Figuur 3. De Thoratec Heart Mate II.



## 2 Beoordeling

Gezien de snelle ontwikkeling van het steunhart in de afgelopen jaren en de beschikbaarheid van nieuwe literatuur, is een nieuw standpunt geïndiceerd. Het Zorginstituut heeft daartoe een systematische review van de medisch wetenschappelijke literatuur en een economische evaluatie laten uitvoeren (zie bijlage 1 bij de medische achtergrondrapportage).

In dit hoofdstuk vindt u de samenvatting.

### 2.1 Literatuur over effectiviteit

De vraagstelling van de systematische review van de medisch-wetenschappelijke literatuur was:

Is behandeling met LVAD als bestemmingstherapie bij eindstadium hartfalen veilig en effectief ten opzichte van de standaardbehandeling, nl. optimaal conservatieve therapie?

De medische onderzoeksvraag richtte zich op patiënten met eindstadium hartfalen, NYHA klasse III-IV.

De primaire uitkomstmaten waren overleving, functionele status en kwaliteit van leven.

De secundaire uitkomstmaten waren postoperatieve complicaties en device-gerelateerde bijwerkingen.

Voor een goede inschatting van veiligheid en effectiviteit is naar het oordeel van het Zorginstituut een follow-up duur van tenminste twee jaar noodzakelijk.

De auteurs hebben bij het classificeren van de gevonden studies zowel de CBO-classificatie gebruikt als de GRADE-beoordeling.

Het Zorginstituut vereist in het algemeen voor een positief oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk' studies van een zo hoog mogelijke methodologische kwaliteit (gerandomiseerd en zo mogelijk geblindeerd), en waarin de te beoordelen interventie wordt vergeleken met de standaardbehandeling.

In dit geval is blinding niet mogelijk. Het Zorginstituut ziet echter op voorhand geen redenen om van het algemene vereiste van gerandomiseerd onderzoek af te wijken.

De zoekstrategie en selectie van geschikte studies zijn beschreven in bijlage 1.

In totaal werden 46 referenties over LVAD als bestemmingstherapie geselecteerd.

De aanvullende literatuursearch, verricht op 3 maart 2014, leverde geen additionele relevante publicaties op.<sup>5</sup>

De in het onderzoek gevonden literatuur is gegroepeerd afhankelijk van het type LVAD: pulsatiel of continu.

#### 2.1.1 Pulsatiële LVAD's

Pulsatiële LVAD's worden niet of nauwelijks nog toegepast en voldoen niet meer aan de huidige stand van de wetenschap en praktijk. Deze korte bespreking dient evenwel om inzicht te geven in de ontwikkelingen van de techniek, de complicaties en de resultaten.

<sup>5</sup> Beperkte literatuursearch uitgevoerd, van 01-01-2012 tot 02-03-2014 met zoektermen randomized clinical trial AND left ventricular assist device. Deze search leverde vijf hits op, echter deze publicaties bleken allemaal te gaan om post-hoc analyses van de eerder uitgevoerde en hieronder beschreven RCT's.

*Overleving*

De belangrijkste studie is de REMATCH studie (2001), waarin 129 patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA-klasse IV) en contra-indicaties voor harttransplantatie werden gerandomiseerd voor ofwel een pulsatiele LVAD ofwel optimale conservatieve therapie. De overleving na één jaar was beter in de LVAD groep (52% Verenigde Staten 28%), na twee jaar was het verschil echter niet meer significant (29% vs 13%). De doodsoorzaken in de LVAD groep waren voornamelijk LVAD-gerelateerd: sepsis, technisch falen en CVA's.

Een andere gecontroleerde (maar niet gerandomiseerde) studie is de INTrEPID studie, waarin een pulsatiele LVAD werd vergeleken met optimale conservatieve therapie in 55 patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA-klasse IV) en contra-indicaties voor harttransplantatie. De één-jaarsoverleving was significant beter in de LVAD-groep (27% vs 11%).

De reviewers presenteren een overzicht van in totaal 14 studies (voornamelijk observationele studies) met pulsatiele LVAD's waaruit een een-jaarsoverleving van 15 -78% blijkt en een twee-jaarsoverleving (in zeven studies gerapporteerd) van 12 - 53%. Een goede verklaring voor het uiteenlopen van deze resultaten is niet voorhanden.

Het niveau van bewijs is volgens de EBRO-classificatie A2. De studies zijn echter niet meer up-to-date: tegenwoordig worden geen pulsatiele LVAD's meer gebruikt, en de in de studies gebruikte medicamenteuze behandeling is inmiddels gemoderniseerd.

*Functionele status en kwaliteit van leven*

In de REMATCH studie verbeterden de functionele status en de kwaliteit van leven op tijdstip één jaar aanzienlijk in de LVAD groep te opzichte van de conservatief behandelde groep. 71% van de LVAD-behandelde patiënten was na 1 jaar in NYHA klasse I-II, vergeleken met 17% van de conservatief behandelde patiënten. De kwaliteit van leven verbeterde significant in de LVAD-groep. In de INTrEPID studie toonde geen enkele medisch behandelde patiënt een verbetering in NYHA-klasse, terwijl 85% van de LVAD-behandelde patiënten NYHA-klasse I-II had na één jaar. In de INTrEPID studie verbeterde ook de kwaliteit van leven na LVAD-behandeling. Ook in de observationele studies werd na één jaar een significante verbetering van de kwaliteit van leven gevonden.

Concluderend is er één gerandomiseerde studie waarin een pulsatiele LVAD wordt vergeleken met optimaal conservatieve behandeling. Deze studie laat significante verbetering zien van overleving, functionele status en kwaliteit van leven één jaar na behandeling met LVAD. Beide behandelarmen zijn inmiddels verouderd.

**2.1.2***Continue LVAD's*

Er is geen gerandomiseerd vergelijkend onderzoek waarin een continue LVAD wordt vergeleken met conservatieve behandeling. Wel is er een RCT waarin 200 patiënten met eindstadium hartfalen en contra-indicaties voor harttransplantatie werden gerandomiseerd voor ofwel een pulsatiele LVAD of een continue LVAD. De resultaten waren significant beter voor de continue LVAD wat 1-jaars overleving (58 vs 24%) en kwaliteit van leven betreft. In beide groepen was er een duidelijke verbetering in functionele status, zonder onderling verschil (niveau van bewijskracht A2).

Daarnaast zijn één vergelijkende studie (vergelijking met conservatieve behandeling, retrospectief, 174 patiënten) en drie observationele studies over continue LVAD's gepubliceerd. In deze studies is de éénjaarsoverleving 36-68%, de tweejaarsoverleving 25-58%. In alle genoemde studies verbeterden functionele status en kwaliteit van leven aanzienlijk (niveau van bewijskracht C). In de consultatie ronde (d.d. september 2014) werden wij tenslotte gewezen op een zeer recent gepubliceerde grote observationele studie (247 patiënten) waarin de 1- en 2 jaarsoverleving worden gerapporteerd van patiënten in twee verschillende INTERMACS subgroepen.<sup>6</sup> Voor patiënten in INTERMACS klasse 4 – 7 is de 1-jaarsoverleving 82±5% en de 2-jaarsoverleving 69±6%. Voor patiënten in INTERMACS klasse 1- 3 (de ernstigste groep) is de 1-jaarsoverleving 72±3% en de 2-jaarsoverleving 60±4%. Deze laatste studie laat evenals de INTERMACS registraties zien dat met het stijgen van de ervaring de resultaten duidelijk verbeteren.

Concluderend is er één gerandomiseerde studie waarin een continue LVAD wordt vergeleken met een pulsatiele LVAD. De continue LVAD leidt tot significante verbetering van overleving en kwaliteit van leven t.o.v. de pulsatiele LVAD. Er is echter geen direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van continue LVAD ten opzicht van de optimaal conservatieve behandeling.

### 2.1.3 Lopende/geplande studies

Er zijn acht studies met LVAD's geregistreerd die gepland zijn, nog lopen of nog niet gepubliceerd zijn. In de REVIVE-IT trial wordt LVAD behandeling in een vroegere fase van het hartfalen (vóór behandeling met inotropica, een 'nieuwe' en in de Verenigde Staten niet FDA-approved indicatie) gerandomiseerd vergeleken met intensieve medicamenteuze therapie. Een tweede RCT vergelijkt twee typen continue LVAD's. Vervolgens is er een niet-gerandomiseerde vergelijkende studie gepland waarin LVAD behandeling wordt vergeleken met optimale medicamenteuze behandeling (ROADMAP). Ter informatie: eerder was een gerandomiseerde studie gepland waarin LVAD vergeleken werd met optimaal medicamenteuze behandeling (CHECKMATE). Deze studie is echter nooit van de grond gekomen en inmiddels ingetrokken. Aannemelijk is dat zowel patiënten als professionals randomisatie voor deze in de Verenigde Staten inmiddels gangbare behandeling niet accepteerden, waardoor de RCT niet uitvoerbaar bleek.

De overige studies zijn observationele studies waarin een continue LVAD wordt toegepast bij patiënten bij wie optimaal conservatieve behandeling gefaald heeft. Ook is er een observationele studie gepland waarin het effect van *partiële* linker ventrikel support op het herstelvermogen van het hart wordt onderzocht.

## 2.2 Patiëntenclassificatie en dataregistratie: INTERMACS

INTERMACS is een Amerikaans, nationaal dataregistratiesysteem voor patiënten die worden behandeld door middel van mechanische ondersteuning voor hartfalen (meestal LVAD).<sup>7</sup> Inmiddels zijn gegevens van >7000 patiënten geregistreerd. Regelmatig wordt gepubliceerd over de geanalyseerde data.<sup>8</sup> Deze gegevens zijn van groot nut bij het identificeren van patiëntengroepen die meer of minder baat

<sup>6</sup> Jorde UP et al. Results of the destination therapy post-Food and Drug Administration Approval Study with a continuous flow left ventricular assist device. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1751-1757.

<sup>7</sup> www.intermacs.org

<sup>8</sup> Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al.. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6000 mechanical circulatory support patients. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 141-156.

hebben bij LVAD-behandeling ('INTERMACS-profielen'). Mogelijk leidt dit tot een scherpere indicatiestelling en een gunstiger kosteneffectiviteit van de behandeling. Uit de INTERMACS registratie blijkt dat met continue flow LVAD's de éénjaarsoverleving inmiddels 80% is en de tweejaarsoverleving 70%. De overleving is inmiddels dus alweer verbeterd ten opzichte van de eerder uitgevoerde en gerapporteerde studies. Uit de INTERMACS gegevens is verder een schat aan andere informatie gegenereerd, zoals risicofactoren voor mortaliteit. Dit zijn o.a. hogere leeftijd, hogere BMI, de ernst van het hartfalen (op basis van de INTERMACS-profielen) en de mate van nierfunctiestoornis en leverfunctiestoornis. De INTERMACS data-analyses hebben grote invloed gehad op het medisch handelen in de Verenigde Staten.

Inmiddels is ook een registratie (MEDAMACS) gestart voor de *medicamenteuze* behandeling van hartfalen INTERMACS level 4 – 6. De bedoeling hiervan is om het grijze gebied tussen medicamenteuze behandeling en plaatsing van een LVAD beter in kaart te brengen, en zo optimaal medicamenteus handelen en optimaal plaatsingsmoment van een LVAD te bepalen.

## 2.3 Economische evaluatie

De reviewers presenteren een overzicht van gepubliceerde relevante economische evaluaties (bijlage 1). Daarnaast hebben zij zelf een economische evaluatie uitgevoerd, gebaseerd op gegevens van het UMC Utrecht.<sup>9</sup> Hieronder volgt een samenvatting.

### 2.3.1 Literatuuroverzicht

Uit de literatuursearch naar economische evaluaties komen vier studies naar voren, die alle gaan over de pulsatiele LVAD. Eén van de studies (Adang et al, 2006) is de economische evaluatie die indertijd in opdracht van het Zorginstituut is uitgevoerd. Al deze economische evaluaties baseren de overleving op de resultaten van de REMATCH studie en dateren van vóór de publicatie van de vergelijking continue – pulsatiele LVAD. De berekende incremental cost efficacy ratio (ICER) in deze studies varieert van €67.000/QALY in het meest gunstige scenario tot ± €200.000/QALY voor het meest ongunstige scenario. Alle publicaties komen tot de conclusie dat gebruik van een eerste generatie LVAD (de pulsatiele LVAD) als bestemmingstherapie niet als kosteneffectief beschouwd kan worden. Er zijn geen economische evaluaties gepubliceerd waarin de kosteneffectiviteit van de continue LVAD's wordt onderzocht.

### 2.3.2 Economische evaluatie met gegevens uit Utrechts LVAD-patiëntenbestand

De auteurs hebben een economische evaluatie uitgevoerd voor de Nederlandse context, met behulp van kostengegevens van het UMC Utrecht. Er is gekozen voor een maatschappelijk perspectief en een vergelijking tussen LVAD en optimaal conservatieve behandeling, waarbij de effectiviteitsgegevens van de REMATCH trial en de HeartMate II Destination Therapy trial (de RCT met continue LVAD versus pulsatiele LVAD) zijn gebruikt in een indirecte vergelijking. De horizon is levenslang, verdiscontering is uitgevoerd volgens de farmaco-economische richtlijnen van het Zorginstituut. Er is gebruik gemaakt van een Markov-model.

Het UMC Utrecht voert sinds 1993 LVAD-behandelingen uit als overbruggingstherapie. Tot eind 2010 zijn ca. 160 LVAD's geplaatst, sinds 2006 vrijwel uitsluitend de HeartMate II, een pomp met continue flow. Met dit type pomp

<sup>9</sup> Neyt M, van den Bruel A, Smit Y, et al. Cost-effectiveness of continuous-flow left ventricular assist devices. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013; 29: 254-60.



kan de patiënt thuis verblijven. Ter vergelijking: tot 2000-2001 bleef de patiënt opgenomen in het ziekenhuis tot de transplantatie.

De HeartMate II is geïmplanteerd bij 68 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 44 jaar (21-69). De gemiddelde opnameduur bedroeg 39 dagen, waarvan 11 dagen op de IC en 28 dagen op de verpleegafdeling. De patiënten waren 87% van de follow-up duur thuis.

De langste duur van LVAD-ondersteuning in deze groep was bijna vier jaar. Eenentwintig patiënten hebben inmiddels hun LVAD langer dan drie jaar.

De kostengegevens van dit Utrechtse LVAD-programma (LVAD als overbruggingstherapie) zijn gebruikt voor de economische evaluatie. De kosten van een LVAD implantatie zijn berekend op €126.000, waarbij het LVAD toestel het grootste deel van de kosten voor zijn rekening neemt (€70.000).

De gegevens over de effectiviteit en veiligheid van een continue LVAD zijn afgeleid uit de RCT waarin LVAD's met continue flow werden vergeleken met LVAD's met pulsatiele flow.

De gegevens over effectiviteit en veiligheid van een optimaal conservatieve behandeling zijn afgeleid uit de REMATCH trial (2001) waarin een pulsatiele LVAD is vergeleken met optimaal conservatieve behandeling.

De economische evaluatie wijst uit dat de LVAD een winst van 3,2 levensjaren of 2,8 QALY's oplevert ten opzichte van conservatieve behandeling. De totale kosten zijn €299.000, waarvan het device zelf ongeveer 25% voor zijn rekening neemt.

Concluderend bedraagt de incrementele cost-efficacy ratio (ICER) van toepassing op een continue LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen ten opzichte van conservatieve behandeling, €94.100 per gewonnen levensjaar of €107.600/QALY .

De kosteneffectiviteit wordt gunstiger als de prijs van de LVAD afneemt en/of als er als gevolg van de technische doorontwikkeling van het steunhart er minder complicaties optreden.

### 2.3.3 *Budgetimpact*

In aanvulling hierop hebben de auteurs een incrementele budgetimpact berekend, uitgaande van 100 LVAD implantaties per jaar. In het eerste jaar is de budgetimpact € 13.000.000, op de lange termijn is dit ca. € 33.000.000.

## 2.4 **Standpunten en richtlijnen; consensusdocument**

### 2.4.1 *Standpunten van overheden/verzekeraars*

Het Zorginstituut heeft twee keer eerder een standpunt uitgebracht over LVAD-behandeling.

In 2004 was de conclusie, als antwoord op een vraag van de minister van VWS, dat toepassing van LVAD-behandeling voor de indicatie brug naar transplantatie als gebruikelijke zorg kon worden aangemerkt (gebruikelijk was de onder de Ziekenfondswet gehanteerde term voor 'verzekerde zorg').

In 2007 heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de indicatie bestemmingstherapie niet voldeed aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (de in de Zorgverzekeringswet geldende term). Inmiddels zijn er echter nieuwe typen devices en is er meer ervaring opgedaan en vastgelegd in een omvangrijke dataregistratie.

In de Verenigde Staten wordt de LVAD als bestemmingstherapie vergoed onder een

aantal voorwaarden die in grote lijnen voor alle verzekeraars hetzelfde zijn (CIGNA, AETNA, Anthem, CMS):

- De patiënt komt niet in aanmerking voor harttransplantatie;
- Er is sprake van klasse IV NYHA hartfalen;
- De LVEF is kleiner dan 25%;
- Optimale conservatieve behandeling gedurende minstens 60 dg heeft gefaald of er is levensgevaar;
- Levensverwachting is kleiner dan 2 jaar ten gevolge van het hartfalen.

Voorzover we konden nagaan zijn door overheden/zorgverzekeraars in de ons omringende landen (België, Frankrijk, Engeland/Wales, Duitsland) geen officiële standpunten ingenomen over het wel of niet vergoeden van LVAD als bestemmingstherapie.<sup>10</sup> Aannemelijk is dat deze therapie in Europa op beperkte schaal wordt toegepast en ten laste van de zorgverzekering wordt gebracht.

#### 2.4.2

##### *Richtlijnen*

De *Nederlandse* multidisciplinaire richtlijn Hartfalen (2010) noemt als huidige indicaties voor een LVAD overbrugging naar transplantatie en naar herstel (bij een acute myocarditis). Voorts zegt de richtlijn: "Hoewel de ervaring beperkt is kunnen deze hulpmiddelen overwogen worden voor gebruik op langere termijn, indien nog geen definitieve ingreep is voorzien (bewijsniveau 3, d.w.z. één onderzoek van CBO-niveau B of C)."<sup>11</sup>

De *Europese* richtlijn Hartfalen uit 2012 beveelt voor zorgvuldig geselecteerde patiënten een LVAD als bestemmingstherapie aan (class IIa recommendation, evidence level B<sup>12</sup>). De auteurs zeggen dat zorgvuldige selectie nodig is vanwege de kans op complicaties (bloeding, thrombo-embolieën, infecties) en vanwege de hoge kosten van het device en de implantatieprocedure. Verder wordt in deze richtlijn aanbevolen dat LVAD-plaatsing alleen wordt uitgevoerd in tertiaire hartfalen-centra, die bij voorkeur ook harttransplantaties uitvoeren.

De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft als standaardbeleid dat zij de richtlijnen van de Europese Society of Cardiology (ESC) overneemt. Vaak werken Nederlandse professionals mee aan de ESC richtlijnen.<sup>13</sup>

De recent ge-update *Amerikaanse* richtlijn Hartfalen (oktober 2013) doet de volgende aanbeveling over LVAD als bestemmingstherapie:

"Durable MSC (mechanical circulatory support) is reasonable to prolong survival for carefully selected patients with stage D heart failure." Ook in deze richtlijn is dit een class IIa aanbeveling, gebaseerd op level of evidence B.<sup>14</sup>

Algemene selectiecriteria zijn:

<sup>10</sup> NICE (UK) heeft in april 2014 aangekondigd zich over dit onderwerp te zullen gaan buigen. <http://guidance.nice.org.uk/IP/1178>

<sup>11</sup> Multidisciplinaire richtlijn hartfalen 2010. [www.diliguide.nl/document/369/file/pdf](http://www.diliguide.nl/document/369/file/pdf).

<sup>12</sup> Een Class IIA aanbeveling houdt in "the weight of the evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy. The intervention should be considered." Level of evidence B betekent in het door de cardiologen gebruikte classificeringssysteem dat data afkomstig zijn van één RCT of van meerdere niet-gerandomiseerde studies.

<sup>13</sup> Ter informatie: niet gepubliceerde gegevens van de firma Thoratec geven aan dat de verhouding implantaties als 'bridge to' versus 'destination therapy' in Europa inmiddels 75% vs 25% is en in landen als Duitsland en Frankrijk 70% vs 30%.

<sup>14</sup> In de cardiologie worden indicaties voor een behandeling ingedeeld in klassen, afhankelijk van de sterkte van het bewijs of de expert opinie. Een klasse I indicatie houdt in dat er voor die indicatie bewijs is en/of algemene consensus dat de behandeling nuttig en effectief is. Voor klasse II indicaties geldt dat er conflicterend bewijs is en/of uiteenlopende expert opinies over nut en effectiviteit van een behandeling. Klasse II wordt vervolgens onderverdeeld in IIa en IIb.

IIa houdt in dat bewijs en/of expert opinie neigen naar een positief oordeel; IIb houdt in dat nut/effectiviteit niet vaststaan.

Ejectiefractie < 25 %;  
NYHA-klasse III-IV;  
Levensverwachting < 2 jaar, als gevolg van het hartfalen.

Dan is er nog de richtlijn van de *Heart Failure Society of America* (HFSA, 2010), waarin staat dat overwogen kan worden een permanente LVAD te plaatsen in patiënten die niet aanmerking komen voor harttransplantatie (Level of evidence B: cohort studies or smaller clinical trials).<sup>15</sup>

De landelijke richtlijn in *Australië* (National Heart Foundation en Society for Cardiology, 2011) vermeldt dat LVAD's overwogen kunnen worden als bestemmingstherapie voor geselecteerde patiënten. Echter zorgvuldige patiëntselectie is nodig, en de kosteneffectiviteit is nog onduidelijk (Grade B recommendation).<sup>16</sup>

In de *Canadese* richtlijn Hartfalen (2011) wordt aanbevolen LVAD-plaatsing te overwegen voor geselecteerde patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie, ofwel als bestemmingstherapie ofwel als overbrugging naar geschiktheid voor transplantatie (in de richtlijn omschreven als zwakke aanbeveling, gebaseerd op bewijskracht van redelijke kwaliteit).<sup>17</sup>

#### 2.4.3

##### *Consensusdocument NVVC en NVT*

De NVVC en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) hebben gezamenlijk een consensusdocument opgesteld over het gebruik van LVAD's. Dit document bevat indicatiecriteria (welke patiënten komen in aanmerking en welke niet) en kwaliteitseisen voor de zorgaanbieders (professionals en instellingen). Zie voor het volledige document bijlage 2 bij het Standpunt.

<sup>15</sup> Lindenfeld J, et al. HFSA 2010 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Cardiac Fail* 2010; 16: 475-540.

<sup>16</sup> National Heart Foundation of Australia. Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. [www.heartfoundation.org.au](http://www.heartfoundation.org.au)

<sup>17</sup> McKelvie RS, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update. *Can J Cardiology* 2011; 319: 38.



## 3 Discussie en conclusie

### 3.1 LVAD als bestemmingstherapie

Er zijn twee RCT's waarin LVAD's als bestemmingstherapie bij eindstadium hartfalen zijn onderzocht. In de eerste RCT wordt een inmiddels verouderd type LVAD (met pulsatiele flow) vergeleken met de toentertijd geldende optimale conservatieve behandeling. De tweede RCT vergelijkt dit verouderde type LVAD (met pulsatiele flow) met een moderner type (met continue flow). Een nieuwe RCT waarin state-of-the-art LVAD-behandeling direct wordt vergeleken met state-of-the-art conservatieve behandeling is niet voorhanden en zal voor de patiëntencategorie met deze mate van hartfalen ook niet meer worden uitgevoerd.

Uit de indirecte vergelijking van de gegevens uit deze twee RCT's blijkt dat plaatsing van een -continue flow- LVAD grote winst oplevert voor wat betreft overleving, functionele status en kwaliteit van leven ten opzichte van conservatieve behandeling.

In aanvulling op de gegevens uit genoemde RCT's heeft de INTERMACS registratie van alle LVAD patiënten in de Verenigde Staten veel waardevolle informatie opgeleverd over effectiviteit en veiligheid. Uit deze INTERMACS gegevens blijkt dat de overleving en het complicatiepercentage sterk verbeterd zijn ten opzichte van de beginfase van de toepassing van continue LVAD's. De overleving is op dit moment 80% na één jaar en 70% na twee jaar.

Inmiddels bevelen de internationale richtlijnen LVAD op grond van deze gegevens aan als bestemmingstherapie voor patiënten met terminaal hartfalen, mits er zorgvuldige patiëntenselectie plaatsvindt, en het behandelend team/centrum aan kwaliteitseisen voldoet. De selectiecriteria en de kwaliteitseisen zijn in de internationale richtlijnen, en ook door de Nederlandse beroepsgroepen gespecificeerd.

Op grond van bovenstaande gegevens concluderen wij dat het niet langer terecht is om een gerandomiseerd onderzoek te verlangen waarin LVAD direct wordt vergeleken met optimaal conservatieve behandeling. Er is uit de inmiddels beschikbare studies en grootschalige patiëntenregistratie gebleken dat het verschil in effectiviteit zo groot is, dat er geen equipoise is tussen de twee behandelarmen. Randomiseren is om die reden niet passend.

### 3.2 Standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen, LVAD als bestemmingstherapie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan worden gerekend tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De indicatie eindstadium hartfalen wordt gesteld door de behandelaars. De indicatiecriteria zoals vermeld in het consensusdocument van de beroepsgroep garanderen naar de mening van het Zorginstituut dat de indicaties voor LVAD als bestemmingstherapie medisch verantwoord en doelmatig zullen zijn.

### **3.3 Overwegingen kosteneffectiviteit**

Behandeling met een LVAD is duur. Zowel door de kosten van het device en de implantatie zelf als door de intensieve begeleiding van patiënten en kans op complicaties (bloedingen, infecties en CVA's). De kosten per gewonnen QALY zijn ruim €100.000. Hoewel de gegevens waarop deze berekening is gebaseerd alweer verouderd zijn, blijft het van het grootste belang om de kosteneffectiviteit te verbeteren. Dit kan door middel van prijsonderhandelingen, meer efficiëntie in de begeleiding van LVAD-patiënten, en zorgvuldige selectie van patiënten. Goede patiëntselectie beïnvloedt het complicatiepercentage en de gemiddelde overleving, en draagt dus bij aan doelmatig gebruik van de LVAD's.

De betrokken beroepsgroepen (cardiochirurgen en cardiologen) hebben gezamenlijk een consensusdocument opgesteld waarin de indicaties en contra-indicaties voor bestemmingstherapie met een continue flow LVAD en de kwaliteitseisen aan LVAD-implanterende centra uitgebreid aan de orde komen.

In bijlage 2 bij het Standpunt vindt u het consensusdocument waarin opgenomen de selectiecriteria en kwaliteitseisen (samengevat op de pagina's 18, 19 en 22 van het document).

### **3.4 Conclusie**

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met eindstadium hartfalen zoals geïndiceerd conform het consensusdocument, LVAD als bestemmingstherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.



# **LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE (LVAD) TOEGEPAST ALS BESTEMMINGSTHERAPIE BIJ PATIËNTEN MET EINDSTADIUM HARTFALEN**

---

RAPPORT VOOR HET COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN

Datum: 3 juli 2011





# **LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE (LVAD) TOEGEPAST ALS BESTEMMINGSTHERAPIE BIJ PATIËNTEN MET EINDSTADIUM HARTFALEN**

---

RAPPORT VOOR HET COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN

Mattias Neyt, MSc, PhD

Yolba Smit, MD

Ann Van den Bruel, MD, PhD

Joan Vlayen, MD

Contactgegevens:

Mattias Neyt,

ME-TA, Medical Evaluation and Technology Assessment

[www.me-ta.eu](http://www.me-ta.eu)

[mattias.neyt@me-ta.eu](mailto:mattias.neyt@me-ta.eu)

## Dankwoord

Het welslagen van een Health Technology Assessment project is afhankelijk van een hele reeks factoren. Eén van de belangrijkste factoren is de bereidwilligheid van externe experts om hun kennis en expertise te delen. We wensen dan ook uitdrukkelijk onze dank te betuigen aan de leden van de externe expertgroep:<sup>a</sup> Dr. Nicolaas de Jonge (UMC Utrecht, hoofd harttransplantatieteam), Dr. Michiel Erasmus (UMC Groningen, stafid cardio-thoracale chirurgie), Dr. Ken Redekop (klinisch epidemioloog iMTA (Institute for Medical Technology Assessment, Rotterdam)), en Dr. Diederik Van Dijk (UMC Utrecht, stafid IC/anesthesiologie). We hebben gretig gebruik gemaakt van hun kritische reflecties en opmerkingen gedurende het uitvoeren van dit project.

Daarnaast wensen we ook Dr. Jaap Lahpor (UMC Utrecht, thorax-hartchirurg), Eveline Sukkel en Ben Rodermans (UMC Utrecht, VAD coördinatoren) te danken voor het geven van uitleg over de technologie en het ter beschikking stellen van gegevens over patiënten met een LVAD implantatie. Speciale dank gaat uit naar Karin Krol (UMC Utrecht, Manager Bedrijfsvoering) en Dennis van Ravenhorst (UMC Utrecht, Bedrijfseconomisch medewerker) voor het ter beschikking stellen van de financiële databank en om ons hierin wegwijs te maken. Dit was noodzakelijk om een inschatting te kunnen maken van de kosten voor een LVAD implantatie en het economisch model te onderbouwen. Ook onze dank aan Dr. Alex Maat (EMC Rotterdam, thoraxchirurg) voor het opstellen van gegevens omtrent LVAD implantaties in het EMC Rotterdam.

Tot slot willen we onderzoeker Carina Parmentier van het College voor zorgverzekeringen bedanken voor het opvolgen van dit project, haar kritische reflecties en het gestelde vertrouwen in het onderzoeksteam.

Het ME-TA onderzoeksteam:

Mattias Neyt

Ann Van den Bruel

Joan Vlayen

Yolba Smit: onafhankelijk onderzoeker

---

<sup>a</sup> De externe experts werden geraadpleegd en hebben tussentijdse versies van het rapport becommentarieerd. Zij zijn niet verantwoordelijk voor de inhoud van het rapport, hetgeen de verantwoordelijkheid is van het onderzoeksteam. Dr. Michiel Erasmus heeft een mogelijk belangenconflict aangegeven: 'fonds voor onderzoeker' en 'reisvergoeding voor symposia'. De andere experts hebben geen belangenconflicten gemeld. De auteurs van dit rapport verklaren geen belangenconflict te hebben.

## Inhoudstafel

<b>SAMENVATTING .....</b>	<b>VI</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>XVI</b>
<b>RAPPORT .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INLEIDING .....</b>	<b>3</b>
1.1 ACHTERGROND .....	3
1.2 ZIEKTEBEELD .....	3
1.3 BESCHRIJVING TECHNOLOGIE.....	4
1.4 ONDERZOEKSVRAGEN .....	7
1.5 STRUCTUUR RAPPORT .....	7
<b>2 EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>8</b>
2.1 METHODOLOGIE.....	8
2.2 RESULTATEN .....	9
2.2.1 Incidentie en prevalentie chronisch hartfalen NYHA-klasse IV in Nederland (literatuur) .....	10
2.2.2 Proportionele verdeling over de NYHA klassen.....	10
2.2.3 Incidentie en prevalentie chronisch hartfalen in Nederland (Nationaal Kompas Volksgezondheid) .....	14
2.2.4 Schattingen van het aantal mensen met eindstadium hartfalen in Nederland.....	17
2.2.5 Proportie geïncludeerden/gescreenden LVAD als bestemmingstherapie .....	17
Key points.....	18
<b>3 LVAD IMPLANTATIE IN NEDERLAND .....</b>	<b>19</b>
3.1 HET WETTELIJKE KADER .....	19
3.2 AANTAL LVAD IMPLANTATIES IN NEDERLAND .....	20
3.2.1 LVAD ervaring UMC Utrecht .....	20
A) LVAD implantaties.....	20
B) Heartmate II .....	24
3.2.2 LVAD ervaring EMC Rotterdam .....	28
Key points.....	30
<b>4 LITERATUUROVERZICHT MEDISCHE STUDIES.....</b>	<b>31</b>

4.1	METHODOLOGIE.....	31
4.1.1	Uitwerking PICO .....	31
4.1.2	Zoekstrategie .....	31
4.1.3	Selectieprocedure .....	33
4.1.4	Niveau van bewijs .....	33
4.2	SELECTIERESULTATEN.....	34
4.2.1	HTA instellingen.....	34
4.2.2	Elektronische databanken .....	34
4.3	LITERATUURBESPREKING MEDISCHE STUDIES .....	39
4.3.1	HTA rapporten .....	39
4.3.2	Effectiviteit .....	39
A)	Pulsatiele LVAD's .....	39
	Overleving.....	39
	Functionele status.....	43
	Levenskwaliteit .....	43
	Key points.....	45
B)	Continue LVAD's.....	46
	Overleving.....	46
	Functionele status.....	47
	Levenskwaliteit .....	47
	Key points.....	49
4.3.3	Veiligheid .....	50
A)	Wetenschappelijk bewijs .....	50
B)	Pulsatiele LVAD .....	51
	Gecontroleerde studies .....	51
	Observationele studies .....	51
	Case series en reports.....	54
C)	Continue LVAD .....	55
	Gecontroleerde studies .....	55
	Case series en reports.....	55
D)	Studies met zowel pulsatiele als continue LVAD .....	56
	Gecontroleerde studies .....	56
	Observationele studies .....	56
	Case series en reports.....	56
	Key points.....	57
4.3.4	Lopende studies.....	58

<b>5</b>	<b>LITERATUUROVERZICHT ECONOMISCHE EVALUATIES .....</b>	<b>59</b>
5.1	METHODOLOGIE.....	59
5.1.1	Uitwerking PICO .....	59
5.1.2	Zoekstrategie .....	59
5.1.3	Selectieprocedure .....	60
5.2	SELECTIERESULTATEN.....	60
5.2.1	HTA instellingen.....	60
5.2.2	Elektronische databanken .....	61
5.3	LITERATUURBESPREKING ECONOMISCHE EVALUATIES .....	62
5.3.1	Algemene informatie .....	62
5.3.2	Kosten.....	63
5.3.3	Overleving.....	66
5.3.4	Kwaliteit van leven .....	68
5.3.5	Onzekerheidsanalyse.....	68
5.3.6	Resultaten en conclusies .....	69
	Key points.....	71
<b>6</b>	<b>CONTEXT-SPECIFIEKE ECONOMISCHE EVALUATIE.....</b>	<b>72</b>
6.1	OMSCHRIJVING VAN MODEL EN INPUTVARIABLEN.....	72
6.1.1	Het perspectief van de evaluatie .....	72
6.1.2	Keuze van de vergelijkende behandeling / indicatie .....	73
6.1.3	Populatie .....	73
6.1.4	Analyse techniek.....	73
6.1.5	Analyse periode .....	74
6.1.6	Disconteren van toekomstige effecten en kosten .....	74
6.1.7	Modelleren .....	74
6.1.8	Incrementele analyse .....	75
6.1.9	Behandelingseffect.....	75
A)	Mortaliteit .....	76
	Via relatieve risico's.....	77
	Via mortaliteit op vaste tijdstippen .....	78
B)	Rehospitalisaties.....	78
C)	Extrapolaties .....	79
6.1.10	Waarderen van kwaliteit van leven en QALY's.....	79
6.1.11	Kostenidentificatie, -meting en -waardering .....	80
A)	Kostenidentificatie.....	81

Directe kosten binnen de gezondheidszorg.....	81
Directe kosten buiten de gezondheidszorg .....	82
Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitskosten) .....	82
<b>B) Kostenmeting en kostenwaardering .....</b>	<b>82</b>
Directe kosten binnen de gezondheidszorg.....	84
Directe kosten buiten de gezondheidszorg: reiskosten.....	98
Overige kosten: (tijds)kosten (in)formele hulpverleners en productiviteitskosten.....	98
6.1.12 Onzekerheidsanalyse .....	99
<b>6.2 RESULTATEN .....</b>	<b>103</b>
6.2.1 Basisanalyses .....	103
6.2.2 Scenario analyses.....	107
Key points.....	113
<b>7 BUDGET IMPACT .....</b>	<b>115</b>
Key points.....	118
<b>8 DISCUSSIE .....</b>	<b>119</b>
8.1 EPIDEMIOLOGIE .....	119
8.2 LVAD IMPLANTATIE IN NEDERLAND .....	119
8.3 MEDISCHE LITERATUUR .....	120
8.3.1 Effectiviteit .....	120
8.3.2 Veiligheid .....	121
8.3.3 Algemene bedenkingen .....	122
8.4 ECONOMISCH LUIK .....	123
8.4.1 Economisch literatuuroverzicht.....	123
8.4.2 Context-specifieke economische evaluatie.....	124
A) Mortaliteit .....	124
B) Levenskwaliteit.....	125
C) Kosten.....	126
D) Kosteneffectiviteit.....	129
8.5 BUDGET IMPACT.....	131
<b>9 CONCLUSIE .....</b>	<b>132</b>
<b>10 APPENDICES .....</b>	<b>133</b>
APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIE EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS .....	133
APPENDIX 2. PLANNINGSBESLUIT ORGAANTRANSPLANTATIE .....	137

Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005.....	137
Wijziging Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005 .....	140
APPENDIX 3. VERMELDE REDENEN VOOR HEROPNAME.....	141
APPENDIX 4. ZOEKSTRATEGIE MEDISCHE STUDIES.....	142
Medline (OVID).....	142
PreMedline (OVID) .....	143
Embase .....	143
CRD databank .....	144
Cochrane Library .....	145
APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES MEDISCHE STUDIES .....	146
APPENDIX 6. NIVEAU VAN BEWIJS VOLGENS GRADE EN EBRO.....	184
Niveau van bewijs volgens GRADE systeem .....	184
Niveau van bewijs volgens EBRO systeem.....	186
APPENDIX 7. LIJST VAN GEËXCLUDEERDE MEDISCHE STUDIES .....	187
APPENDIX 8. ZOEKSTRATEGIE ECONOMISCHE EVALUATIES .....	192
HTA agentschappen .....	192
CRD databank .....	196
Cochrane Library .....	196
Medline (OVID).....	197
Embase .....	199
Algemeen resultaat economische zoekstrategie .....	200
APPENDIX 9. CLASSIFICATIE ECONOMISCHE STUDIES.....	201
APPENDIX 10. EXTRACTIETABEL ECONOMISCHE LITERATUUR .....	202
APPENDIX 11. ZOEKSTRATEGIE QoL LVAD (INDEX INSTRUMENTEN) .....	204
Medline (OVID).....	204
Embase .....	206
<b>11 REFERENCES.....</b>	<b>207</b>

# SAMENVATTING

## ACHTERGROND

Steunharten zijn mechanische pompen die gebruikt worden om patiënten met eindstadium hartfalen en belangrijke functionele beperkingen ondanks optimale medische behandeling te behandelen. Deze apparaten ondersteunen doorgaans uitsluitend het linkerventrikel (Engels: Left Ventricular Assist Device, LVAD). Ze nemen de pompfunctie van het linkerventrikel over en helpen de hemodynamica en eindorganische bloedstoevoer te herstellen. Ze kunnen ondermeer toegepast worden als overbruggingstherapie (naar harttransplantatie of een ander type LVAD) of als bestemmingstherapie. Dit rapport behandelt de LVAD in deze laatste vorm.

Op basis van een wetenschappelijke studie concludeerde het CVZ in 2007 dat de LVAD als bestemmingstherapie bij eindstadium hartfalen geen zorg conform “de stand van de wetenschap en praktijk” was, en daarmee niet tot de verzekerde prestaties gerekend kon worden.

Ondertussen is de technologie verder geëvolueerd: van pulsatiele (of 1<sup>ste</sup>-generatie) naar continue (of 2<sup>e</sup>-generatie) pompen die kleiner zijn, langer meegaan, minder lawaai maken, enz. Rekening houdend met deze technologische vooruitgang wordt een nieuw onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van de LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen.

## EPIDEMIOLOGIE

### METHODOLOGIE

Om tot een schatting te komen van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een steunhart als bestemmingstherapie werden de volgende stappen doorlopen:

- a) Zoektocht naar incidentie en prevalentie van chronisch hartfalen NYHA-klasse IV in Nederland (zoektocht in Medline en Google);
- b) Zoektocht naar de proportie patiënten met hartfalen in NYHA-klasse IV in landen met een populatie die vergelijkbaar is met die van Nederland (zoektocht in Medline en Google);
- c) Vergelijking en/of extrapolatie van data uit (a) en (b) met nationale data van het RIVM;
- d) Vergelijking en/of extrapolatie van data uit (a) en (b) met de proportie gescreenden versus geïncludeerden uit relevante trials.



Voor zowel (a) als (b) werden enkel studies geselecteerd die de algemene bevolking of huisartsenpraktijken onderzoeken (met een duidelijk omschreven noemer).

## RESULTATEN

- a) Er werden geen studies gevonden die de incidentie of prevalentie van chronisch hartfalen klasse IV in Nederland beschreven.
- b) Elf studies bevatten data over de proportie van hartfalenpatiënten in NYHA-klasse IV uit de algemene bevolking in landen vergelijkbaar met Nederland. In acht prevalentiestudies lag de proportie patiënten in NYHA-klasse IV tussen 0 en 16%. Voor extrapolatiedoeleinden lijkt het redelijk om aan te nemen dat de proportie mensen met eindstadium hartfalen in de Nederlandse prevalentieschattingen laag zal zijn, zo'n 1-2%, gebaseerd op diagnose hartfalen op basis van symptomen. In drie andere studies die naar hartfalenincidentie keken lag het percentage hartfalen patiënten met NYHA-klasse IV tussen de 14% en 53%. Deze cijfers lijken niet bruikbaar voor extrapolatie naar de Nederlandse incidentieschattingen, omdat strengere diagnostische criteria gehanteerd werden zoals de criteria van de European Society of Cardiology (ESC) voor hartfalen.
- c) Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) geeft in het Nationaal Kompas Volksgezondheid schattingen van de incidentie en prevalentie van hartfalen in Nederland, op basis van vijf huisartsenregistraties en de nationale sterftcijfers. Het RIVM schatte dat er in Nederland in 2007 159.600 patiënten waren (jaarprevalentie) met gediagnosticeerd hartfalen (alle NYHA klassen), waaronder 39.400 nieuwe patiënten (incidentie). Daarenboven overleden in datzelfde jaar 6.561 personen met hartfalen als primaire doodsoorzaak. Extrapolatie met internationale inschattingen (1-2% mensen met NYHA-klasse IV in deze populaties) geeft een ruwe schatting van 1200 tot 2400 patiënten (puntprevalentie) met eindstadium hartfalen in Nederland.
- d) In twee trials die het steunhart als bestemmingstherapie bestudeerden was de proportie geïncubeerden/gescreenden 14% en 67.9%. Omdat deze proporties ver uit elkaar liggen en omdat er geen verdere achtergrondinformatie werd gegeven, beschouwen we deze gegevens als niet geschikt voor extrapolatie. Het is dus onbekend welke proportie patiënten met eindstadium hartfalen in aanmerking zou komen voor een LVAD als bestemmingstherapie.

## LVAD IMPLANTATIES IN NEDERLAND

De inwendige LVAD's worden momenteel enkel geïmplantieerd in de academische centra van Rotterdam en Utrecht. Het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht implanteert momenteel het grootste aantal LVAD's in Nederland, i.e. jaarlijks een 15-20-tal. Voor dit onderzoek heeft dit centrum zijn medewerking verleend en geanonimiseerde data ter beschikking gesteld voor analyse.

Zoals hoger vermeld focust de onderzoeksvraag zich niet op LVAD-implantatie als overbruggingstherapie maar op LVAD als bestemmingstherapie. Aangezien dergelijke data

momenteel niet beschikbaar zijn voor Nederland bieden de data over overbruggingstherapie de best beschikbare informatie voor een inschatting van de kosten (die in het economisch luik zullen worden gebruikt).

De observationele data van het UMC Utrecht geven een duidelijke evolutie aan van zowel het gebruikte type van LVAD als de uitkomst. Vóór 2000 bleef de patiënt in het ziekenhuis na een LVAD implantatie tot het ogenblik van harttransplantatie of overlijden. Sindsdien is het de gewoonte dat de patiënt naar huis gaat met een LVAD. Langere termijn overleving (>3 jaar) met LVAD ondersteuning is ondertussen mogelijk gebleken. Voor informatie over de werkzaamheid en doeltreffendheid van LVAD als bestemmingstherapie hebben de observationele gegevens hun beperkingen en baseren we ons op de beschikbare wetenschappelijke literatuur.

## EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

### METHODOLOGIE

HTA rapporten werden gezocht in de HTA database en op de websites van HTA instellingen. Daarnaast werden ook OVID Medline, EMBASE, de *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CENTRAL en DARE doorzocht voor systematische reviews, meta-analyses en primaire studies. Voor het item veiligheid werden ook specifieke websites doorzocht. Tenslotte werden ook lopende studies gezocht. De zoektocht gebeurde op 30 juni 2010, en werd herhaald op 6 januari 2011.

Relevante referenties werden eerst geselecteerd op basis van titel en abstract en in een tweede fase op basis van de volledige tekst. De selectie gebeurde door 2 onafhankelijke onderzoekers. Studies werden geïncludeerd indien ze een LVAD evalueerden als bestemmingstherapie voor patiënten met eindstadium hartfalen en indien ze minstens één van de volgende uitkomsten bestudeerden: overleving, functionele status, levenskwaliteit, postoperatieve complicaties, device-gerelateerde bijwerkingen.

Een niveau van bewijs werd toegekend aan elke conclusie met behulp van de levels of evidence uit het EBRO handboek en GRADE.

### RESULTATEN EN DISCUSSIE

#### EFFECTIVITEIT

De medische literatuur over de effectiviteit van steunharten als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen bestaat in hoofdzaak uit observationeel materiaal. Slechts 2 RCT's bestudeerden het nut van LVAD's voor deze indicatie. In de REMATCH studie werd optimale medische behandeling vergeleken met een pulsatiele LVAD (de HeartMate VE).<sup>1</sup> Slaughter et al. vergeleken een pulsatiele LVAD (de HeartMate XVE) met een continue LVAD (de HeartMate II).<sup>2</sup> Geen enkele RCT vergeleek optimale medische behandeling met een continue LVAD.

## Overleving

De REMATCH studie toonde een duidelijk overlevingsvoordeel van behandeling met de HeartMate VE ten opzichte van optimale medische behandeling na 1 jaar (52% vs. 28% voor optimale medische behandeling).<sup>3</sup> Na 2 jaar was dit overlevingsvoordeel niet meer significant (29% vs. 13%), een langere follow-up werd niet gerapporteerd. De belangrijkste doodsoorzaken waren sepsis (37%), LVAD falen (19%) en cerebrovasculaire ziekte (12%) in de LVAD groep, en linkerventrikelfalen in de medisch behandelde groep.<sup>1</sup>

Slaughter et al. vonden een zeer gelijkaardige overleving in hun HeartMate XVE groep (24% na 2 jaar).<sup>2</sup> De overleving in de HeartMate II groep was significant beter na 2 jaar (58%). Ook hier is geen langere follow-up beschikbaar. De belangrijkste doodsoorzaken waren hersenbloeding (10%), rechterventrikelfalen (8%), multi-orgaan falen (7%) en ischemische beroerte (5%).

Onrechtstreeks zou men dus kunnen veronderstellen dat de overleving met continue LVAD's beter is dan met optimale medische behandeling, zij het niet dat er bij die optimale medische behandeling in de REMATCH studie belangrijke kanttekeningen te maken zijn. De REMATCH studie werd uitgevoerd tussen 1998 en 2001. Voor de optimale medische behandeling werden door een medisch comité richtlijnen opgesteld volgens de toen geldende standaarden. Details over deze richtlijnen zijn niet voorhanden, maar behandeling met digoxine, ACE-remmers (of bij intolerantie angiotensinereceptorblokkers) en diuretica stonden centraal.<sup>4</sup> Bovendien werd ook gestreefd naar het stopzetten van intraveneuze inotropica.<sup>1</sup> De meerderheid van de patiënten werd inderdaad behandeld met diuretica (97%) en digoxine (85%), maar het percentage patiënten dat behandeld werd met ACE-remmers (51%) of angiotensinereceptorblokkers (18%) was eerder laag. Of hierbij ook maximale dosissen gebruikt werden is onduidelijk.

Volgens de huidige CBO-richtlijn dient bij een patiënt met hartfalen en een verminderde ejectiefractie gestart te worden met diuretica en ACE-remmers (of bij intolerantie angiotensinereceptorblokkers), beiden op te titreren tot de patiënt klinisch stabiel is (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Cardiovasculaire-aandoening/?p=239>). Bij persisterende klachten dient een bètablokker toegevoegd te worden, en in tweede instantie een aldosteronantagonist of een angiotensinereceptorblokker. Digoxine kan in een verder stadium overwogen worden. Inotropica zijn volgens het CBO enkel geïndiceerd bij hypotensie met tekenen van weefselhypoperfusie. Geheel gelijklopend zijn de huidige behandelstandaarden met andere woorden niet met die van 10 jaar geleden, wat maakt dat de overlevingscijfers gerapporteerd in de REMATCH studie voor de optimale medisch behandelde groep nu misschien niet meer gelden. Anders gezegd, het is niet ondenkbaar dat het overlevingsvoordeel van pulsatiele LVAD's ten opzichte van de huidige optimale medische behandeling minder uitgesproken is dan gerapporteerd in de REMATCH studie.

Opvallend zijn de uiteenlopende overlevingscijfers gerapporteerd in de RCT's en observationele studies. Zo varieert de 1-jaarsoverleving met de HeartMate (X)VE tussen 52% en 77%, en de 2-jaarsoverleving zelfs tussen 24% en 77%. Plausibele verklaringen hiervoor zijn enerzijds de groeiende ervaring met de LVAD apparaten en anderzijds verschillen in patiëntselectie. In een post-hoc analyse van de REMATCH studie werd

aangetoond dat patiënten die gedurende de tweede helft van de studie werden geïnccludeerd een significant betere 2-jaarsoverleving hadden (38% vs. 21% wanneer geïnccludeerd tijdens eerste helft).<sup>5</sup> Een andere subanalyse toonde dat patiënten die behandeld werden met inotropica op het moment van inclusie een significant betere 2-jaarsoverleving hadden (28% vs. 11% wanneer niet behandeld met inotropica).<sup>6</sup> Verschillende observationele studies vonden een aantal (niet onlogische) prognostische factoren die het risico op overlijden helpen voorspellen bij patiënten met eindstadium hartfalen behandeld met een LVAD, zoals het INTERMACS niveau,<sup>7, 8</sup> de leeftijd, hartinfarct vóór implantatie, voorafbestaand rechterventrikelfalen, acuut postcardiotomie hartfalen, sepsis met begeleidend respiratoir falen vóór implantatie,<sup>9</sup> en acute nierinsufficiëntie.<sup>10</sup>

### *Functionele status*

Een beperkt aantal studies, in hoofdzaak de twee hoger besproken RCT's, evalueerden het effect van LVAD als bestemmingstherapie op de functionele status van de patiënt. Hierbij werden vooral de effecten op de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest beschreven. Zowel voor pulsatiele als continue LVAD's werden significante verbeteringen vastgesteld, zonder significante verschillen onderling. De vraag stelt zich echter of deze uitkomsten wel relevant zijn. De ESC richtlijnen, die weliswaar van 2005 dateren, bevelen de VO<sub>2</sub> max aan als uitkomst voor de evaluatie van de functionele status, en stellen het gebruik van de 6-minuten wandeltest in vraag.<sup>11</sup> Een Nederlandse studie uit 2001 evalueerde het effect van LVAD als overbruggingstherapie op de functionele status.<sup>12</sup> Twaalf weken na implantatie van de LVAD was de VO<sub>2</sub> max gestegen tot een niveau (22.8 ml/kg/min) dat gehandhaafd werd tot een jaar na harttransplantatie (26.2 ml/kg/min, p>0.05).

### *Levenskwaliteit*

Ook wat betreft de levenskwaliteit zijn de gegevens hoofdzakelijk beperkt tot de twee hogerbesproken RCT's. Hierbij werd voornamelijk gebruikt gemaakt van de Minnesota Living With Heart Failure, Kansas City Cardiomyopathy en SF-36 schalen. Voor zowel pulsatiele als continue LVAD's werden significante verbeteringen vastgesteld, maar de verbetering was meer uitgesproken met continue pompen.

## VEILIGHEID

Voor de rapportage van de neveneffecten en ernstige incidenten baseerden wij ons op de studies die voor de effectiviteit van de interventie werden geïdentificeerd en meldingen van eventuele veiligheidsproblemen aan bevoegde instanties.

### A) PULSATIELE LVAD

#### *Gecontroleerde studies*

Drie jaar na de start van de REMATCH trial hadden patiënten met een LVAD een relatief risico van 2,35 (95%BI 1,86-2,95) voor een ernstig incident in vergelijking met medisch behandelde patienten.<sup>1</sup> Vijf jaar na de start van de studie (de mediane follow-up duur werd niet gerapporteerd) waren er 0,77 apparaat malfuncties/patiëntenjaar, 0,41 perioperatieve

bloedingen/patiëntenjaar en 0,35 infecties/patiëntenjaar.<sup>3</sup> De kans om vrij te blijven van vervanging van het apparaat na 2 jaar was 39%.<sup>3</sup>

De incidentie van sepsis was 2,03 (95%BI 1,03-4,17) keer hoger in vergelijking met medisch behandelde patiënten.<sup>1</sup> Na 1 jaar was 58% van de patiënten vrij van sepsis, na 2 jaar 48%.<sup>13</sup> Risicofactoren voor sepsis waren het ziekenhuis waarin de patient werd opgenomen (OR 2,97, 95%BI 1,3-7,0) en de aanwezigheid van voorafbestaande nierziekte (OR 2,41, 95%BI 1,0-5,6).

De incidentie van neurologische incidenten was 4,35 (95%BI 1,31-14,50) keer hoger bij pulsatieve LVAD dan bij medische behandeling.<sup>1</sup> Het risico op een CVA was 0,19/patiënt/jaar. Er werd geen verband gevonden tussen het optreden van een CVA na LVAD implantatie en het vroeger reeds doormaken van een CVA, leeftijd of sepsis.<sup>14</sup>

### *Observationele studies*

Daneshmand<sup>15</sup> vergeleek 60 LVAD patiënten met 93 patiënten die toch een harttransplantatie kregen hoewel ze niet voldeden aan de standaard criteria. Sepsis was niet significant verschillend: 47% van de LVAD patiënten en 30% van de harttransplantatie patiënten ( $p > 0.05$ ). Er waren significant meer LVAD patiënten met een postoperatieve wondinfectie dan harttransplantatie patiënten (17% vs. 5%,  $p = 0.04$ ). Anderzijds waren er meer harttransplantatie patiënten met nierfalen (38% vs. 20%,  $p = 0.04$ ).

Het risico op ernstige incidenten was het hoogste in de eerste maand postoperatief, in de daaropvolgende maanden daalde het risico snel.<sup>9</sup>

Na een jaar moest 17,9% van de patiënten het apparaat laten vervangen of overleed als gevolg van falen van het apparaat, na twee jaar was dit 72,9%.<sup>16</sup>

Vijf studies<sup>17-21</sup> rapporteerden kleinere patiëntenreeksen of met kortere follow-up duur. De resultaten van deze studies zijn heterogeen en moeilijk interpreteerbaar.

## **B) CONTINUE LVAD**

### *Gecontroleerde studies*

In de gecontroleerde maar niet gerandomiseerde studie van Rogers et al.<sup>22</sup> waren er per maand follow-up significant meer bloedingen, CVA en infecties in de LVAD groep, en significant meer cardiovasculaire en renale dysfunctie in de medisch behandelde groep. Het risico op CVA was het hoogste in de eerste maand na implantatie.

### *Observationele studies*

Alle observationele studies met continue LVAD waren klein en rapporteerden geen nieuwe veiligheidsaspecten.<sup>7, 23-27</sup>

Er waren daarnaast ook vier meldingen van technische problemen voor de HeartMate II en HeartWare.

## C) STUDIES MET ZOWEL PULSATIELE ALS CONTINUE LVAD

### *Gecontroleerde studies*

Continue flow apparaten leidden tot significant minder LVAD gerelateerde infecties (35% vs. 36%,  $p=0.01$ ), sepsis (36% vs. 44%,  $p<0.001$ ), vervanging van de pomp (9% vs. 34%,  $p<0.001$ ) en heropname (94% vs. 96%,  $p=0.02$ ) dan pulsatiele pompen.<sup>2</sup> Er werd geen verschil gevonden in het aantal CVA's (18% vs. 14%,  $p=0.21$ ).

### *Observationele studies*

In de observationele studies werden de continue en pulsatiele apparaten niet met elkaar vergeleken, maar als een groep geanalyseerd. Bloedingen waren het meest frequent, gevolgd door infecties, respiratoir falen en neurologische dysfuncties.<sup>28</sup> De overige kleinere observationele studies rapporteren vergelijkbare resultaten.<sup>10, 29-31</sup>

In een studie met 54 patiënten<sup>8</sup> hadden patiënten met Intermacs niveau 1-2 meer kans op leverproblemen (39% vs. 11%; OR 4,3, 95%BI 1,15-25) dan patiënten met Intermacs niveau 3-4. Anderzijds hadden patiënten met Intermacs niveau 3-4 meer kans op infecties (driveline infecties, pneumonie en systemische infecties): 47% vs. 17% (OR 4.3, 95%BI 1.1-16).

## ECONOMISCH LITERATUUROVERZICHT

### METHODOLOGIE

In onze systematische zoektocht naar relevante economische literatuur werden verschillende elektronische databanken en websites doorzocht: de "Cochrane Library Health Technology Assessment" database, websites van HTA instellingen, Medline, EMBASE en de Cochrane Library Economic Evaluation Database.

Alle geïdentificeerde referenties werden beoordeeld aan de hand van de vooropgestelde criteria in twee fasen. Eerst werd de relevantie beoordeeld op basis van titel, abstract en keywords (indien aanwezig) en de overgebleven referenties werden verder geselecteerd op basis van de volledige tekst. Uiteindelijk werden vier relevante economische evaluaties geïdentificeerd.

### RESULTATEN

De vier studies werden besproken en samengevat waarbij de volgende elementen aan bod komen: populatie, interventie en comparator, tijdshorizon van de analyse en disconteringsvoet, analytische techniek en design, kosten, overleving, kwaliteit van leven, onzekerheidsanalyse, resultaten en conclusies. In het discussiehoofdstuk worden de economische studies verder in detail besproken.

De reeds gepubliceerde economische evaluaties baseren de overleving op de resultaten van de REMATCH trial (pulsatiele LVAD). De auteurs van deze studies concluderen dat het implanteren van een 1<sup>ste</sup>-generatie LVAD niet als kosteneffectief gebruik van middelen kan

worden aanschouwd. Al deze economische evaluaties dateren echter van voor de publicatie van de HeartMate II Destination Therapy Trial studie met de 2<sup>e</sup>-generatie continue LVAD die betere resultaten kan voorleggen dan een 1<sup>e</sup>-generatie toestel.

## CONTEXT-SPECIFIEKE ECONOMISCHE EVALUATIE

### METHODOLOGIE

Een kosten-utiliteitsanalyse werd uitgevoerd voor de Nederlandse context waarbij de farmaco-economische richtlijnen van het College voor zorgverzekeringen werden gevolgd. Hierbij werd het maatschappelijk perspectief toegepast (met inclusie van reiskosten). Een markov model met maandelijks cycli en een levenslange tijdshorizon werd opgesteld, waarbij kosten en effecten werden verdisconteerd aan 4% en 1.5% respectievelijk.

De doelgroep bestond uit patiënten met eindstadium hartfalen waarvoor LVAD geïmplanteerd wordt als bestemmingstherapie. De comparator voor LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie was het krijgen van optimale medische behandeling (OPT). Het behandelingseffect was gebaseerd op de REMATCH<sup>1</sup> en de HeartMate II Destination Therapy Trial<sup>2</sup> studies.

De inputvariabelen voor het berekenen van de incrementele effecten en -kosten werden op een transparante manier gerapporteerd voor zowel behandelingseffect, levenskwaliteit en kosten. Voor deze laatste categorie werd een onderscheid gemaakt tussen: verpleegdagen op intensive care (IC), verpleegdagen ziekenhuis, beeldvormende onderzoeken, laboratoriumonderzoeken, bloedproducten, functieonderzoeken, fysiotherapie, diëtetiek, maatschappelijk werk, geneesmiddelen, polikliniekbezoeken, LVAD HeartMate II en toebehoren voor LVAD. Ook reiskosten werden in rekening gebracht.

Er waren geen kostengegevens ter beschikking met betrekking tot LVAD als bestemmingstherapie aangezien deze interventie op het ogenblik van het uitvoeren van de studie geen deel uitmaakte van het zorgpakket. Als best benaderende bron was de kostenmeting hoofdzakelijk gebaseerd op data van het UMC Utrecht voor LVAD als overbruggingstherapie. Hiervoor werden anonieme financiële gegevens van 69 patiënten met een HM-II ter beschikking gesteld.

Voor context-specifieke kosten werd gebruik gemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>) en Medicijnkosten (<http://www.medicijnkosten.nl/>), ziekenhuisgegevens, en standaard rekenwaarden en kostprijzen die vermeld worden in de recent gepubliceerde handleiding voor kostenonderzoek.<sup>32</sup>

Resultaten van het probabilistisch model werden gedesaggregeerd weergegeven en werden ook op de zogenaamde 'cost-effectiveness plane' en 'cost-effectiveness acceptability curve' gepresenteerd. Verschillende scenario analyses werden ook uitgevoerd.

---

## RESULTATEN

De kost van een LVAD implantatie werd berekend op ongeveer €126.000. Het LVAD toestel neemt hiervan het grootste deel voor zijn rekening (€70.000) gevolgd door de kost voor verpleegdagen (incl. IC) die gemiddeld ongeveer €42.400 bedroeg.

Tussentijdse resultaten wezen op een relatief hoge ICER. Op basis hiervan werd er verkozen om in geval van twijfel rond de centrale waarde van bepaalde kosten het meest gunstige alternatief in acht te nemen. Dit heeft als gevolg dat de bekomen incrementele kosten en ICERs eerder als een ondergrens mogen worden aanschouwd.

Op basis van het relatief meest gunstige model met een levenslange tijdshorizon bedraagt de (niet verdisconteerde) levensverwachting 0,82 (95%BI 0,66 – 0,99) jaar en 4,33 (95%BI 3,17 – 5,71) jaar voor de OPT en LVAD groep, respectievelijk. Het verdisconteerde incrementele effect bedraagt 2,83 (95%BI 1,91 – 3,90) levensjaren aangepast voor levenskwaliteit. In combinatie met een verdisconteerde incrementele kost van ongeveer €300.000 resulteert dit in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €107.600 (95%BI 66.700 – 181.000) per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit (QALY).

In de meest realistische scenario analyses blijft de ICER boven de €100.000 per QALY. Een (drastische) daling in de kosten van een LVAD implantatie/vervanging en/of verlenging van de levensduur van het apparaat kan de ICER onder deze waarde doen dalen.

## BUDGET IMPACT

---

## METHODOLOGIE

De epidemiologische gegevens en kostendata werden gecombineerd om een inschatting te maken van de incrementele budget impact bij mogelijke terugbetaling van deze interventie.

In het epidemiologische deel van deze studie werd geschat dat er jaarlijks 400 tot 800 nieuwe patiënten zouden zijn in Nederland met eindstadium hartfalen. Slechts een deel van deze patiënten zou in aanmerking komen voor een LVAD als bestemmingstherapie. Hoe groot dit deel is is onbekend, waardoor het onmogelijk is om een correcte inschatting te maken van het jaarlijkse aantal patiënten dat een LVAD als bestemmingstherapie zou kunnen krijgen. In de berekeningen wordt rekening gehouden met een (makkelijk te verrekenen) arbitrair jaarlijks aantal van 100 patiënten.

---

## RESULTATEN

De budget impact voor 100 LVAD implantaties bedraagt initieel ongeveer €12,65 miljoen, waarbij het grootste deel wordt gedragen door de kost van het toestel (€7 miljoen). Na 4 jaar is dit reeds meer dan €23 miljoen. In een lange-termijn 'steady state' wordt dit meer dan €33 miljoen per jaar indien jaarlijks 100 patiënten een LVAD krijgen als bestemmingstherapie.



De incrementele kosten die gebruikt werden om deze berekeningen te maken waren hoogstwaarschijnlijk onderschat. Bijgevolg mogen de berekeningen voor de incrementele budget impact ook eerder als ondergrens worden beschouwd.

## CONCLUSIE

De medische literatuur over LVAD's als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen omvat slechts 2 gerandomiseerde studies die enerzijds een pulsatiele LVAD met optimale medische behandeling vergelijken en anderzijds een pulsatiele LVAD met een continue LVAD. Een rechtstreekse vergelijking tussen een continue LVAD en optimale medische behandeling werd nooit uitgevoerd binnen een gerandomiseerde studie.

Op basis van de literatuur kan men stellen dat behandeling met de pulsatiele HeartMate VE gepaard gaat met een significant overlevingsvoordeel na 1 jaar maar niet meer na 2 jaar, een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar, en een significante verbetering van de levenskwaliteit die aanhoudt tot 2 jaar na implantatie. Behandeling met de continue HeartMate II leidt tot een significant betere 2-jaars overleving dan met de HeartMate VE, een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar die minstens even goed is als met de HeartMate VE, en een significante verbetering van de levenskwaliteit die aanhoudt tot 2 jaar na implantatie en die significant beter is dan met de HeartMate VE. Gegevens langer dan 2 jaar op basis van gerandomiseerde studies zijn niet beschikbaar.

Implantatie van een LVAD geeft aanleiding tot meer incidenten dan medische behandeling. De meest frequente incidenten zijn bloedingen, infecties en CVA. Het hoogste risico op incidenten situeert zich in de eerste maand postoperatief. Continue pompen moeten minder vaak vervangen worden dan pulsatiele pompen, en geven aanleiding tot minder infecties.

De kosteneffectiviteit van LVAD implantatie als bestemmingstherapie ten opzichte van optimale medische behandeling bedraagt gemiddeld €107.600 per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit in een relatief optimistisch scenario. Het behandelen van een relatief kleine populatie zou gepaard gaan met aanzienlijke budgetuitgaven.

## SUMMARY

### BACKGROUND

Mechanical circulatory support is available to patients with end-stage heart failure with important functional limitations despite optimal pharmacological treatment (OPT). Implantable assist devices usually support the left ventricle. These left ventricular assist devices (LVADs) replace the pump function of the left ventricle and help to restore haemodynamics and end-organ blood supply. Next to their use as bridge to heart transplant or to the implant of another type of LVAD, they can also be used as destination therapy. This report concerns the latter.

Based on a scientific report, the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ) concluded in 2007 that LVAD as destination therapy for end-stage heart failure could not be included in the basic health care package.

In the meantime, the technology has evolved from pulsatile (or first-generation) to continuous (or second-generation) pumps that are smaller, last longer, are less noisy, etc. Considering these technological advances, a new study is performed on the efficacy, safety and cost effectiveness of the LVAD as destination therapy in patients with end-stage heart failure.

### EPIDEMIOLOGY

---

#### METHODOLOGY

To estimate the number of patients eligible for an LVAD as destination therapy in the Netherlands, we applied the following strategies:

- a) Search for the incidence and prevalence of chronic heart failure NYHA class IV in the Netherlands (searches in Medline and Google);
- b) Search for the proportion of chronic heart failure patients in NYHA class IV in countries with a population similar to the Netherlands (searches in Medline and Google);
- c) Comparison and/or extrapolation of data from (a) and (b) with national surveillance data (National Institute of Public Health and the Environment);
- d) Comparison and/or extrapolation of data from (a) and (b) with the proportion of screened versus included patients from LVAD trials included in the chapter on effectiveness.

For (a) and (b) studies in the general population or in primary care settings were selected if the denominator was clearly described.

## RESULTS

- a) There were no studies that described the incidence or prevalence of chronic heart failure NYHA class IV in the Netherlands.
- b) The proportion of chronic heart failure patients in NYHA class IV in countries with a population similar to the Netherlands was reported on in eleven studies. In eight studies that reported on prevalence, the proportion of patients in NYHA class IV varied between 0% and 16%. For extrapolation purposes the estimates of 1-2%, based on non-strict, symptomatic diagnostic criteria seem the most appropriate for the Netherlands. The Dutch national surveillance data (see below, under (c)) use primary care data, with the diagnosis of heart failure often based on symptoms. In three other studies that reported on incidence, the proportion of patients with NYHA class IV varied from 14% to 53%. These data seemed unusable to extrapolate to the Dutch surveillance data, as stricter diagnostic criteria were used, such as the European Society of Cardiology (ESC) criteria for heart failure.
- c) The National Institute of Public Health and the Environment compiles data from five primary care registries and from the national mortality registry. It estimated that there were 159,600 patients with heart failure (all NYHA classes) in the Netherlands in 2007 (year prevalence), of whom 39,400 new patients (incidence). In addition, 6,561 persons died with chronic heart failure as primary cause of death in that year. Extrapolation of the international estimates (1%-2% of chronic heart failure patients are in NYHA class IV) gives an estimated 1200-2400 patients (point prevalence) with NYHA class IV in the Netherlands.
- d) In two trials on LVAD as a bridge to transplant the proportion of included vs. screened patients were 14% and 67.9%. Because these proportions differ a lot and no background data were provided, we considered them unfit for extrapolation purposes. Thus, it is not known what proportion of chronic heart failure patients would be eligible to receive an LVAD as destination therapy.

## LVAD IMPLANTATIONS IN THE NETHERLANDS

The implantable LVADs are currently only implanted in the university hospitals of Rotterdam and Utrecht, with the University Medical Center Utrecht (UMCU) implanting the largest number of LVADs, i.e. 15 to 20 annually. For this research project, the Utrecht centre has provided anonymised data to support our analyses.

As mentioned above, the research question focuses on LVAD implantation as destination therapy and not as bridging therapy. However, country-specific data on LVAD as destination therapy are not available, as destination therapy is currently not permitted in the Netherlands. Therefore the economic analysis used the data on bridging therapy as a proxy.

The observational data of the Utrecht centre show a clear evolution of both the type of LVAD and the outcome. Before 2000, the patient stayed in the hospital after an LVAD implantation until he received a heart transplant or died. Since then, it is common practice that the patient returns home with an LVAD. Longer-term survival (> 3 years) with LVAD support has proven

to be possible. For information about efficacy and effectiveness of LVAD as destination therapy, the observational data have their limitations. Thus, for this aspect, we focus on the available scientific literature.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY

### METHODOLOGY

HTA reports were identified in the HTA database and on websites of HTA organisations. In addition, OVID Medline, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL and DARE were searched for systematic reviews, meta-analyses and primary studies. For the aspect of safety, specific websites were searched. Finally, ongoing clinical trials were identified. The search was done on June 30, 2010 and repeated on January 6, 2011.

Relevant references were first selected based on title and abstract and in a second phase based on the full-text. Selection was done by 2 independent researchers. Studies were considered for inclusion if they evaluated LVAD as destination therapy for patients with end-stage heart failure and if at least one of the following outcomes were assessed: survival, functional status, quality of life, postoperative complications, device-related adverse events.

A level of evidence was attributed to each conclusion using the EBRO and GRADE levels of evidence.

### RESULTS AND DISCUSSION

#### EFFECTIVENESS

The medical literature on the effectiveness of LVADs as destination therapy for patients with end-stage heart failure is mainly limited to observational studies. Only 2 RCTs evaluated LVADs for this indication. In the REMATCH trial, optimal medical treatment was compared with a pulsatile LVAD (HeartMate VE),<sup>1</sup> while Slaughter et al. compared a pulsatile LVAD (HeartMate XVE) with a continuous LVAD (HeartMate II).<sup>2</sup> No RCT compared optimal medical treatment with a continuous LVAD.

#### *Survival*

The REMATCH trial showed a significantly improved survival with the HeartMate VE at 1 year (52% vs. 28% for optimal medical treatment), but not at 2 years (29% vs. 13%)<sup>3</sup>. Longer follow-up data were not reported. The most important causes of death were sepsis (37%), LVAD failure (19%) and cerebrovascular disease (12%) in the LVAD group, and left ventricular failure in the medically treated group<sup>1</sup>.

Slaughter et al. found a similar survival rate in their HeartMate XVE group (24%), survival in the HeartMate II group was significantly better at 2 years (58%).<sup>2</sup> The most important causes of death were hemorrhagic stroke (9%), right ventricular failure (5%), sepsis (4%) and LVAD failure (4%) in the HeartMate II group. In the HeartMate XVE group, the most important

causes of death were hemorrhagic stroke (10%), right ventricular failure (8%), multisystem organ failure (7%) and ischemic stroke (5%).

Indirectly, these results suggest that the survival with continuous LVADs is better than with optimal medical treatment. However, some important remarks need to be made about the optimal medical treatment in the REMATCH trial. This trial was carried out between 1998 and 2001. Optimal medical treatment followed guidelines developed by a medical committee based on the standards at that time. Details on these guidelines are not provided, but treatment with digoxin, ACE inhibitors (or A-II antagonists in case of intolerance) and diuretics was recommended,<sup>4</sup> while discontinuation of intravenous inotropic infusions was encouraged.<sup>1</sup> The majority of the patients was treated with diuretics (97%) and digoxin (85%), but the percentage of patients treated with ACE inhibitors (51%) or A-II antagonists (18%) was rather low. If maximal dosages were used is unclear.

According to the current CBO guidelines, a patient with heart failure and a decreased left ventricular ejection fraction should receive diuretics and ACE inhibitors (or A-II antagonists in case of intolerance), to be titrated until clinical stability (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Cardiovasculaire-aandoening/?p=239>). In case of persisting symptoms, betablocking agents need to be added first, and aldosterone antagonists or A-II antagonist in second line. Digoxin can be considered in a more advanced stage. Inotropics are only indicated in case of hypotension and signs of tissue hypoperfusion. In other words, the current treatment standards are not completely in line with those applying 10 years ago, possibly rendering the survival rates of the medically treated group reported in the REMATCH trial invalid. It is therefore not unthinkable that the survival benefit with pulsatile LVADs compared to optimal medical treatment is less pronounced than reported in the REMATCH trial.

The divergent survival rates reported in RCTs and observational trials are striking. In observational trials, the 1-year survival with the HeartMate (X)VE ranged from 52% to 77%, while the 2-year survival ranged from 24% to 77%. Plausible explanations are the growing experience with LVADs and differences in patient selection. A post-hoc analysis of the REMATCH study showed that LVAD patients included during the second half of the study had a significantly better 2-year survival (38% vs. 21% when included during first half)<sup>5</sup>. Another subanalysis showed that only patients who were treated with inotropic agents at study entry had a significantly improved survival at 2 years (28% vs. 11% when not treated with inotropic agents).<sup>6</sup> Several observational studies identified risk factors predicting worse prognosis in patients with end-stage heart failure treated with LVAD. These risk factors included the INTERMACS level,<sup>7, 8</sup> age, preimplant acute myocardial infarction, preexisting right heart failure, acute postcardiotomy, preimplant sepsis with concomitant respiratory failure,<sup>9</sup> and acute renal failure.<sup>10</sup>

### *Functional status*

Only few studies, including the 2 RCTs mentioned above, evaluated the effect of LVADs as destination therapy on the functional status. In these studies, mainly the NYHA class and 6-minute walk test were reported. For both pulsatile and continuous LVAD significant improvements were found, without any significant difference between the 2 LVAD types. However, the use of the 6-minute walk test as an outcome is questionable. The 2005 ESC

guidelines recommended the use of the VO<sub>2</sub> max as an outcome measure of the functional status, and questioned the use of the 6-minute walk test.<sup>11</sup> In a Dutch study published in 2001, the effect of LVAD as a bridge to transplant on the functional status was evaluated.<sup>12</sup> Twelve weeks after LVAD implantation, the VO<sub>2</sub> max was increased to a level (22.8 ml/kg/min) that was maintained until 1 year after heart transplantation (26.2 ml/kg/min,  $p>0.05$ ).

### *Quality of life*

The evidence on quality of life changes is mainly limited to the 2 included RCTs. In these studies, quality of life was evaluated with the Minnesota Living With Heart Failure, Kansas City Cardiomyopathy and SF-36 scales. For both pulsatile and continuous LVAD significant improvements were found, but the improvement was significantly better with the continuous LVADs.

## SAFETY

The report on safety is based on the studies that were identified in the section on efficacy and on safety reports submitted to regulatory authorities.

### A) PULSATILE LVAD

#### *Controlled studies*

Three years after the start of the REMATCH trial patients with an LVAD had a relative risk of 2.35 (95%CI 1.86-2.95) for a serious adverse event in comparison to medically treated patients.<sup>1</sup> Five years after the start of the study (median duration of follow-up not reported) incidence for events was 0.77 device malfunction/patient year, 0.41 perioperative bleeding/patient year and 0.35 infection/patient year.<sup>3</sup> The chance of remaining free from device replacement after two years was 39%.<sup>3</sup>

The incidence of sepsis was 2.03 (95%CI 1.03-4.17) times higher for LVAD patients than for medically treated patients.<sup>1</sup> After one year, 58% of patients were free from sepsis, 48% were free from sepsis after two years.<sup>13</sup> Risk factors for sepsis were the hospital of patient entry (OR 2.97, 95%CI 1.3-7.0) and pre-existing renal disease (OR 2.41, 95%CI 1.0-5.6).

The incidence of neurological events was 4.35 (95%CI 1.31-14.5) times higher for LVAD than for medical treatment<sup>1</sup>. The risk of CVA was 0.19/patient/year. There was no relation between CVA after LVAD implant and a prior CVA, age or sepsis.<sup>14</sup>

#### *Observational studies*

Daneshmand<sup>15</sup> compared 60 LVAD patients with 93 patients that received a heart transplant despite the fact that they did not fulfill standard criteria. Sepsis did not occur more frequently in LVAD patients compared to heart transplant patients (47% vs. 30%,  $p>0.05$ ). More LVAD patients had a postoperative wound infection than heart transplant patients (17% vs. 5%,  $p=0.04$ ), but more heart transplant patients developed renal failure (38% vs. 20%,  $p=0.04$ ).

The risk for a serious adverse event was highest in the first postoperative month, and decreased substantially afterwards.<sup>9</sup>

After one year, 17.9% of patients needed device replacement or died as a consequence of device failure. After two years, this had increased to 72.9%.<sup>16</sup>

Five studies<sup>17-21</sup> reported on smaller numbers of patients or with shorter follow-up. The results are heterogeneous and difficult to interpret.

## B) CONTINUOUS LVAD

### *Controlled studies*

In the controlled but non-randomised study by Rogers et al.<sup>22</sup> patients with an LVAD experienced more bleeding episodes, CVA and infections; whereas patients on medical treatment experienced more cardiovascular and renal dysfunction. The risk for CVA was highest in the first month after the implant.

### *Observational studies*

All observational studies with continuous LVAD devices were small and did not report any new safety elements.<sup>7, 23-27</sup>

In addition, there were four reports of technical problems to regulatory authorities for the HeartMate II and HeartWare.

## C) STUDIES WITH BOTH PULSATILE AND CONTINUOUS LVAD

### *Controlled studies*

Continuous flow devices led to significantly less LVAD related infections (35% vs. 36%,  $p=0.01$ ), sepsis (36% vs. 44%,  $p<0.001$ ), pump replacement (9% vs. 34%,  $p<0.001$ ) and readmission (94% vs. 96%,  $p=0.02$ ).<sup>2</sup> No difference in the number of CVAs was found (18% vs. 14%,  $p=0.21$ ).

### *Observational studies*

None of the observational studies compared continuous to pulsatile devices, all analyses grouped them together. Bleedings were most common, followed by infections, respiratory failure and neurological dysfunctions.<sup>28</sup> The other smaller observational studies reported comparable results.<sup>10, 29-31</sup>

In a study of 54 patients,<sup>8</sup> patients with Intermacs level 1-2 had a higher risk of liver problems than patients with Intermacs level 3-4 (39% vs. 11%; OR 4.3, 95%CI 1.15-25). On the other hand, patients with Intermacs level 3-4 had a higher risk of infections (driveline infections, pneumonia and systemic infections): 47% vs. 17%; OR 4.3 (95%CI 1.1-16).

## ECONOMIC LITERATURE OVERVIEW

### METHODOLOGY

Several electronic databases and websites were systematically searched for relevant economic literature: the "Cochrane Library Health Technology Assessment" database, websites of HTA bodies, Medline, EMBASE and the Cochrane Library Economic Evaluation Database.

All identified references were reviewed in two stages using predefined criteria. First, the relevance was assessed based on title, abstract and keywords (if any) and the remaining references were further selected based on the full text. Finally, four relevant economic evaluations were identified.

### RESULTS

The four studies were discussed and summarized with the following elements addressed: population, intervention and comparator, time horizon of the analysis and discount rates, analytical techniques and design, cost, survival, quality of life, uncertainty analysis, results and conclusions. In the discussion chapter, the economic studies are discussed in detail.

All published economic evaluations based survival on the results of the REMATCH trial (pulsatile LVAD). The authors of these studies conclude that the implant of a first-generation LVAD cannot be considered to be a cost-effective use of resources. However, all these economic evaluations date from before the publication of the HeartMate II Destination Therapy Trial study with the second-generation continuous LVAD, which showed better results than a first-generation device.

## CONTEXT-SPECIFIC ECONOMIC EVALUATION

### METHODOLOGY

A cost-utility analysis was performed for the Dutch context. Dutch pharmaco-economic guidelines were followed. A societal perspective was applied (with inclusion of travel expenses). A Markov model was set up with monthly cycles and a lifetime time horizon, with costs and effects discounted at 4% and 1.5% respectively.

The target group consisted of patients with end-stage heart failure with LVAD implant as destination therapy. The comparator for LVAD as destination therapy in patients ineligible for heart transplant was optimal medical therapy. The treatment effect was based on the REMATCH<sup>1</sup> and HeartMate II Destination Therapy Trial<sup>2</sup> studies.

The input variables to calculate the incremental effects and costs are reported transparently in the report for both treatment effect, quality of life and costs. For the latter category, a distinction was made between patient days in intensive care unit (ICU), hospital nursing days, imaging tests, laboratory tests, blood products, function examinations, physiotherapy,



dietetics, social work, drugs, outpatient visits, LVAD HeartMate II and accessories. Travel costs were also taken into account.

There was no cost data available on LVAD destination therapy as, at the time of this study, the intervention is not included in the 'care package'. LVAD as bridging therapy is considered the best available source for costs. Financial anonymised data of 69 patients with a HM-II implantation were at our disposal by the UMC Utrecht for further analysis.

The following databases were used for context-specific costs: 'Farmacotherapeutisch Kompas' (<http://www.fk.cvz.nl/>) and 'Medicijnkosten' (<http://www.medicijnkosten.nl/>), hospital data, and standard costs mentioned in the recently published guide for cost analyses.<sup>32</sup>

Results of the probabilistic model are presented disaggregated and are shown on the cost-effectiveness plane and cost-effectiveness acceptability curve. Different scenario analyses were also performed.

---

## RESULTS

The cost of an LVAD implant was approximately €126,000, of which the LVAD device represents the largest cost, being €70,000, followed by the cost of inpatient days (including IC), being on average €42.400.

Interim results indicated a relatively high incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Therefore, in case of doubt about the central value of certain costs, the most favourable alternative was chosen. This implies that the resulting incremental costs and ICERs can be interpreted as a lower limit.

Based on the relatively most favourable model with a lifetime time horizon, the (undiscounted) life expectancy is 0.82 years (95% CI 0.66 to 0.99) and 4.33 years (95% CI 3.17 to 5.71 ) for the OPT and LVAD group, respectively. The discounted incremental effect is 2.83 (95% CI 1.91 to 3.90) years of life adjusted for quality of life. Combined with a discounted incremental cost of approximately €300,000, this results in an incremental cost-effectiveness ratio of €107.600 (95% CI 66,700 to 181,000) per year of life adjusted for quality of life (QALY).

In the most realistic scenario analyses, the ICER remains above €100,000 per QALY. A (drastic) drop in the cost of LVAD implant/replacement and/or extending the LVAD's service life is necessary to lower the ICER below this value.

## BUDGET IMPACT

---

## METHODOLOGY

The epidemiological data and cost data are combined to estimate the incremental budget impact if this intervention is reimbursed.

In the epidemiological section of this study, for the Netherlands, an annual incidence of 400 to 800 new patients with end-stage heart failure was estimated. Only a proportion of these

patients would qualify for an LVAD as destination therapy. It is unknown how large this proportion would be, making it impossible to correctly estimate the annual number of patients that could receive an LVAD as destination therapy. Calculations are made with the arbitrary (but easy to extrapolate) number of 100 patients per year.

---

## RESULTS

Initially, the budget impact for 100 LVAD implants is approximately €12.65 million, with the majority being due to the cost of the device (€7 million). After four years, this is already more than €23 million. In a long-term steady state, this is more than €33 million per year if 100 patients receive an LVAD as destination therapy annually.

The incremental costs that were used for these calculations were probably underestimated. Accordingly, the calculations of the incremental budget impact should be considered as a lower limit.

## CONCLUSION

The medical literature on LVAD as destination therapy in patients with end-stage heart failure consists of only two randomized trials. One trial compares a pulsatile LVAD with optimal medical treatment. The other trial compares a pulsatile LVAD with a continuous LVAD. A direct comparison between a continuous LVAD and optimal medical treatment was never performed in a randomized trial.

Treatment with a pulsatile HeartMate VE results in a significant survival benefit after one year but not after two years, a significant improvement in NYHA class and 6-minute walk test after one year, and a significant improvement of the quality of life that lasts up to two years after implantation. Treatment with the continuous HeartMate II results in a significantly better 2-year survival than the HeartMate VE, a significant improvement in NYHA class and a 6-minute walk test after one year that is at least as good as with the HeartMate VE, and a significant improvement in the quality of life that lasts up to two years after implantation and significantly better than with the HeartMate VE. Data for more than two years, based on randomized trials are not available.

LVAD implantation leads to more adverse events than medical treatment. Bleeding, infection and CVA are the most frequent events. The first month postoperative carries the highest risk. Continuous pumps need to be replaced less often than pulsatile pumps and cause less infections.

The cost effectiveness of LVAD implantation as destination therapy compared with optimal medical treatment is on average €107.600 per life-year gained adjusted for quality of life in a relatively optimistic scenario. Treating a small population of 100 patients would lead to significant budget expenditures.

# RAPPORT

## Afkortingen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
AG&AI	Actuarieel Genootschap & Actuarieel Instituut
ARB	Angiotensinereceptorblokker
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BiVAD	Biventricular assist device
BMI	Body Mass Index
BTB	Bridge to bridge (overbrugging naar een ander type LVAD)
BTD	Bridge to decision (overbrugging tot beslissing)
BTR	Bridge to recovery (overbrugging tot herstel)
BTT	Bridge to transplantation (overbrugging tot transplantatie)
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CEA	Cost-effectiveness analysis (kosten-effectiviteitsanalyse (KEA))
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	Cost-utility analysis (kosten-utiliteitsanalyse (KUA))
CVA	Cerebrovasculaire accidenten
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DCMP	Gedilateerde cardiomyopathy
DT	Destination therapy (bestemmingstherapie)
EBRO	Evidence Based Richtlijnontwikkeling
EMCR	Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
ESC	European Society of Cardiology
ESHF	End-stage heart failure
FDA	Food and Drug Administration
HF	Hartfalen
HM-IP	HeartMate Implantable Pneumatic
HM (X)VE	HeartMate Vented Electric
HTA	Health Technology Assessment
HTX	Harttransplantatie
HUI	Health utility index
IC*	Intensive care (intensieve zorgen)
IC*	Incremental costs (incrementele kosten)
ICD	Implanteerbare cardioverter defibrillator
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
ICMP	Ischemisch cardiomyopathy
IE	Incremental effects (incrementele effecten)
INAHTA**	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KEA	Kosten-effectiviteitsanalyse (=CEA)
KM	Kaplan–Meier
KUA	Kosten-utiliteitsanalyse (=CUA)
LT	Lange termijn
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVVC	Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie
NYHA	New York Heart Association
NZa	Nederlandse Zorg autoriteit
OK	Operatiekwartier
OPT	Optimale medische behandeling
PBU	Power base unit
PLS	Permanent life support
PSA	Probabilistische sensitiviteitsanalyse
QALY	Quality adjusted life year (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren)
QoL	Quality of life (kwaliteit van leven)
QWB	Quality of well-being
RCT	Randomized controlled trial (gerandomiseerde, gecontroleerde studie)
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVAD	Right ventricular assist device
SAGM	Saline, Adenine, Glucose en Mannitol
TAH	Total artificial heart
TIA	Transient ischemic attack
UMC	Universitair Medisch Centrum
VK	Verenigd Koninkrijk
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Zvw	Zorgverzekeringswet

\* De afkorting IC komt twee maal voor (Intensieve zorgen en incrementele kosten). Uit de context is het duidelijk welke van de twee betekenissen bedoeld wordt.

\*\* Een lijst met de afkortingen van HTA agentschappen is terug te vinden in Appendix 8 (Tabel 70).

# 1 INLEIDING

## 1.1 ACHTERGROND

In 2006/2007 werd in opdracht van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een studie uitgevoerd naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de 'Left ventricular assist device' (LVAD) als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen. Op dat moment werd de LVAD alleen als overbrugging voorafgaand aan een harttransplantatie toegepast. Uitbreiding van het indicatiegebied tot patiënten met hartfalen die niet in aanmerking komen voor een harttransplantatie kan het aantal patiënten die een LVAD krijgen enorm doen toenemen. De conclusies van het onderzoek luiden dat de frequentie van ernstige complicaties bij toepassing van LVAD's bij deze indicatie frequent zijn, en dat de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst ongunstig was. Het CVZ heeft in 2007 n.a.v. deze studie geconcludeerd dat de LVAD als bestemmingstherapie bij eindstadium hartfalen geen zorg conform "de stand van de wetenschap en praktijk" is, en daarmee niet tot de verzekerde prestaties gerekend kan worden.

De technologie van het steunhart maakt echter een snelle ontwikkeling door, waardoor er een lager percentage ernstige complicaties lijkt te zijn. Uit de praktijk (cardiologen, cardiochirurgen) komen bovendien signalen dat de LVAD voor sommige patiëntengroepen als bestemmingstherapie overwogen kan worden. Toepassing van de LVAD als bestemmingstherapie bij deze patiënten kan echter substantiële budgetimplicaties hebben, gezien het frequent voorkomen van hartfalen.

Dit betekent dat er een nieuw onderzoek plaats moet vinden naar de effectiviteit, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van de LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen. Aan de hand van deze gegevens wil het CVZ opnieuw een advies kunnen formuleren aan de minister over, of en bij welke indicaties LVAD's verzekerde zorg zijn.

## 1.2 ZIEKTEBEELD

Volgens de huidige CBO-richtlijn berust de diagnose hartfalen op drie pijlers (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Cardiovasculaire-aandoening/?p=239>):

1. Symptomen passend bij hartfalen, bvb. verminderde inspanningstolerantie die zich veelal uit in klachten van kortademigheid en vermoeidheid, of perifeer oedeem;
2. Onderzoeksbevindingen passend bij hartfalen, bvb. crepiteren van de longen, verhoogde centraal veneuze druk, perifeer oedeem, vergrote lever, heffende/verbrede ictus, hartgeruis, tachycardie, tachypnoe, of een derde harttoon;
3. Objectief bewijs voor een structurele of functionele afwijking van het hart in rust.

Een klassieke indeling van hartfalen gebeurt op basis van de NYHA-klasse (New York Heart Association) (Tabel 1). Eindstadium hartfalen wordt dan gedefinieerd als: ‘patiënten die in NYHA-klasse IV blijven, ondanks optimale behandeling en juiste diagnosticering’ (bron: Richtlijnen voor de diagnose en behandeling van chronisch hartfalen, NVVC, <http://www.nvvc.nl/media/richtlijn/14/Richtlijnen%20voor%20de%20diagnose%20en%20behandeling%20van%20chronisch%20hartfalen%202005.pdf>).<sup>33</sup>

Tabel 1: NYHA classificatie

Klasse I	Geen beperking van het inspanningsvermogen Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu
Klasse II	Enige beperking van het inspanningsvermogen In rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu
Klasse III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen In rust geen of weinig klachten maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu
Klasse IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust

Optimale medische behandeling van hartfalen omvat een combinatie van leefstijlinterventies (o.a. natriumbeperving, vochtbeperving, rookstop, lichaamsbeweging, enz.) en medicamenteuze therapie. Diuretica en ACE-remmers (angiotensin-converting enzyme) (of ARBs (angiotensinereceptorblokkers) bij intolerantie) staan centraal bij deze medicamenteuze behandeling, en dienen te worden getitreerd tot de patiënt klinisch stabiel is. In tweede instantie kan een bètablokker toegevoegd worden. Bij persisterende klachten kunnen een aldosteronantagonist of een ARB overwogen worden. Bijkomende medicamenteuze opties zijn digoxine en hydralazine/nitraat.

Volgens de CBO-richtlijn dient bij een geselecteerde groep van patiënten met gevorderd hartfalen ook cardiale resynchronisatie therapie (CRT) en een interne cardiale defibrillator (ICD) overwogen te worden. Bij patiënten met klachten en verschijnselen van ernstig hartfalen, een slechte prognose, en geen andere mogelijkheden voor behandeling moet harttransplantatie overwogen worden.

### 1.3 BESCHRIJVING TECHNOLOGIE

Steunharten zijn mechanische pompen die gebruikt worden om patiënten met eindstadium hartfalen en belangrijke functionele beperkingen ondanks optimale medische behandeling te behandelen. Deze apparaten ondersteunen doorgaans uitsluitend het linkerventrikel (Engels: Left Ventricular Assist Device, LVAD). Deze apparaten nemen de pompfunctie van de linkerventrikel over en helpen de hemodynamica en eind-organische bloedstoevoer te herstellen. Oorspronkelijk werden ze enkel gebruikt als overbrugging tot transplantatie (Engels: bridge to transplantation, BTT), maar ondertussen zijn de indicaties uitgebreid naar overbrugging tot herstel (Engels: bridge to recovery, BTR), overbrugging naar een ander type LVAD (Engels: bridge to bridge, BTB), of bestemmingstherapie (Engels: destination therapy, DT).

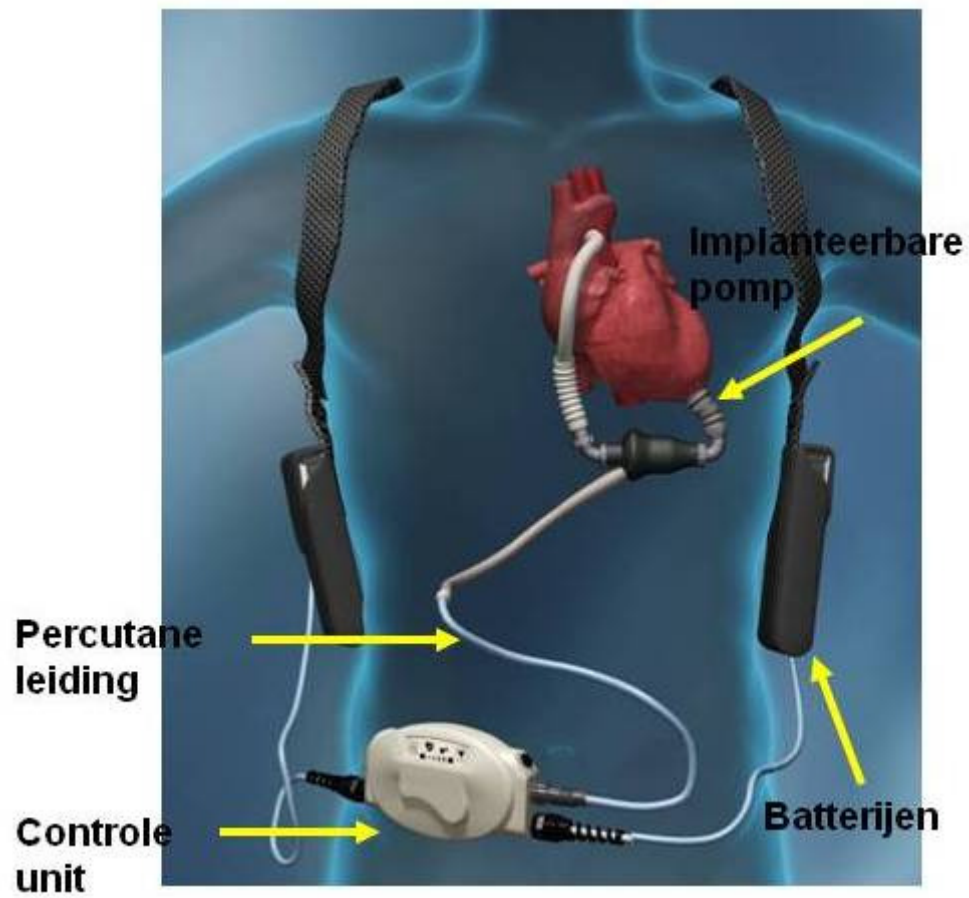
De klassieke LVAD is een pomp buiten het hart (dikwijls in het bovenste gedeelte van de buik of in de borstholte) die chirurgisch via twee canules met de bloedsomloop wordt verbonden, de ene via de linkerkamer, de andere via de aorta (Figuur 1). Het bloed stroomt op de natuurlijke manier het hart binnen tot in de linkerkamer, maar wordt vervolgens door het steunhart in de aorta gepompt. Een elektrische leiding verbindt de LVAD door de huid met een externe controle unit en met de batterijen.

Sommige types kunnen percutaan ingebracht worden, rechtstreeks in het linkerventrikel. Een voorbeeld hiervan is de TandemHeart percutane LVAD of het Impella-apparaat. Deze types worden slechts kortdurend gebruikt als BTR (bvb. als ondersteuning van de circulatie tijdens hoogrisico hartingrepen of bij een myocarditis) of als BTB.

De pompen zelf kunnen onderverdeeld worden in twee categorieën: de pulsatiele pompen en de continue pompen. De *pulsatiele pompen* bootsen de hartslag na en hebben kunstkleppen om een unidirectionele bloedstroom van ventrikel naar aorta te garanderen. De aandrijving is pneumatisch of elektrisch. Voorbeelden van een pulsatiele LVAD zijn de HeartMate (X)VE, Thoratec PVAD of Novacor. De laatste jaren worden bijna uitsluitend nog *continue pompen* gebruikt. Deze zijn gebaseerd op axiale of centrifugale flow principes. Bij axiale pompen draait een schroef rond een schaft die parallel met de bloedstroom staat en duwt deze schroef het bloed voorwaarts langs de schaft. Voorbeelden zijn de HeartMate II, Jarvik 2000 en de MicroMed DeBakey LVAD. De HeartMate II wordt momenteel het frequentst gebruikt als bestemmingstherapie. Bij centrifugale pompen staat de schaft niet parallel met de bloedstroom. Voorbeelden hiervan zijn de HeartWare, de VentrAssist en de DuraHeart LVAD.

Het grote voordeel van de continue pompen is dat ze kleiner zijn (Figuur 2), langer meegaan, en minder lawaai maken. Zo weegt de HeartMate II LVAD 390 gram en heeft ze een volume van 63 ml. De HeartMate XVE weegt 1250 gram en heeft een volume van 450 ml.<sup>2</sup> In tegenstelling tot de oudere continue pompen, waarbij de rotor in de pomp is opgehangen met leggers, gaan de nieuwere versies nog een stap verder door de rotor in de pomp elektromagnetisch of hydrodynamisch op te hangen, waardoor deze versies nog kleiner zijn en mogelijk minder aan slijtage onderhevig zijn.

Figuur 1: LVAD apparaat (HeartMate II ®)



Figuur 2: HeartMate VE ® (links) en HeartMate II ® (rechts)





## 1.4 ONDERZOEKSVRAGEN

De onderzoeksvragen van dit rapport zijn de volgende:

1. Wat is de wetenschappelijk bewezen effectiviteit en veiligheid (complicaties) van de LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen?
2. Wat is de kosteneffectiviteit bij toepassing van de LVAD bij bovengenoemde indicatie?

## 1.5 STRUCTUUR RAPPORT

In een eerstevolgende hoofdstuk, epidemiologie, wordt een inschatting gemaakt van het aantal patiënten met eindstadium hartfalen dat in aanmerking zou komen voor een steunhart als bestemmingstherapie (hoofdstuk 2). Daarna wordt de situatie m.b.t. LVAD implantaties in Nederland besproken (hoofdstuk 3). In hoofdstuk 4 wordt de effectiviteit en de veiligheid van LVAD's geëvalueerd, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen pulsatiele en continue LVAD's. Vervolgens komen de economische aspecten aan bod. Voor de kosteneffectiviteit wordt zowel een overzicht van bestaande economische evaluaties gemaakt (hoofdstuk 5), alsook een context-specifieke economische evaluatie (hoofdstuk 6). De schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een steunhart als bestemmingstherapie, en de kosten uit het economisch deel worden vervolgens gebruikt voor het berekenen van de budget impact (hoofdstuk 7). Elk hoofdstuk wordt afgerond door het opsommen van een aantal 'key points'. Het geheel wordt gevolgd door een discussie over de medische en economische bevindingen (hoofdstuk 8) en een algemene conclusie (hoofdstuk 9).

## 2 EPIDEMIOLOGIE

Om een inschatting te kunnen maken van het aantal patiënten met eindstadium hartfalen dat in aanmerking zou komen voor een steunhart als bestemmingstherapie is het nodig om de incidentie en prevalentie van chronisch hartfalen NYHA IV in Nederland te kennen. Deze schatting kan vergeleken worden met de incidentie en prevalentie van hartfalen (alle NYHA-klassen), zoals geschat in het Nationaal Kompas Volksgezondheid (RIVM), gecombineerd met een schatting van de verdeling van hartfalenpatiënten over de verschillende NYHA-klassen.

Een aantal patiënten met chronisch hartfalen NYHA IV zal contra-indicaties hebben voor een steunhart. Met een schatting van het percentage patiënten dat in LVAD-trials is gescreend, maar werd geëxcludeerd, kan geschat worden welke proportie van de NYHA IV patiënten in aanmerking komt.

### 2.1 METHODOLOGIE

Om tot een schatting te komen van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een steunhart als bestemmingstherapie werden de volgende stappen doorlopen:

- (a) Incidentie en prevalentie van chronisch hartfalen NYHA-klasse IV in Nederland: zoektocht in de geïndexeerde en grijze literatuur
- (b) Proportionele verdeling over de NYHA-klassen: zoektocht in de geïndexeerde en grijze literatuur
- (c) Vergelijking met de incidentie en prevalentie alle NYHA-klassen chronisch hartfalen uit Nationaal Kompas Volksgezondheid RIVM
- (d) Proportie geïnccludeerden/gescreenden uit trials die keken naar een steunhart als bestemmingstherapie

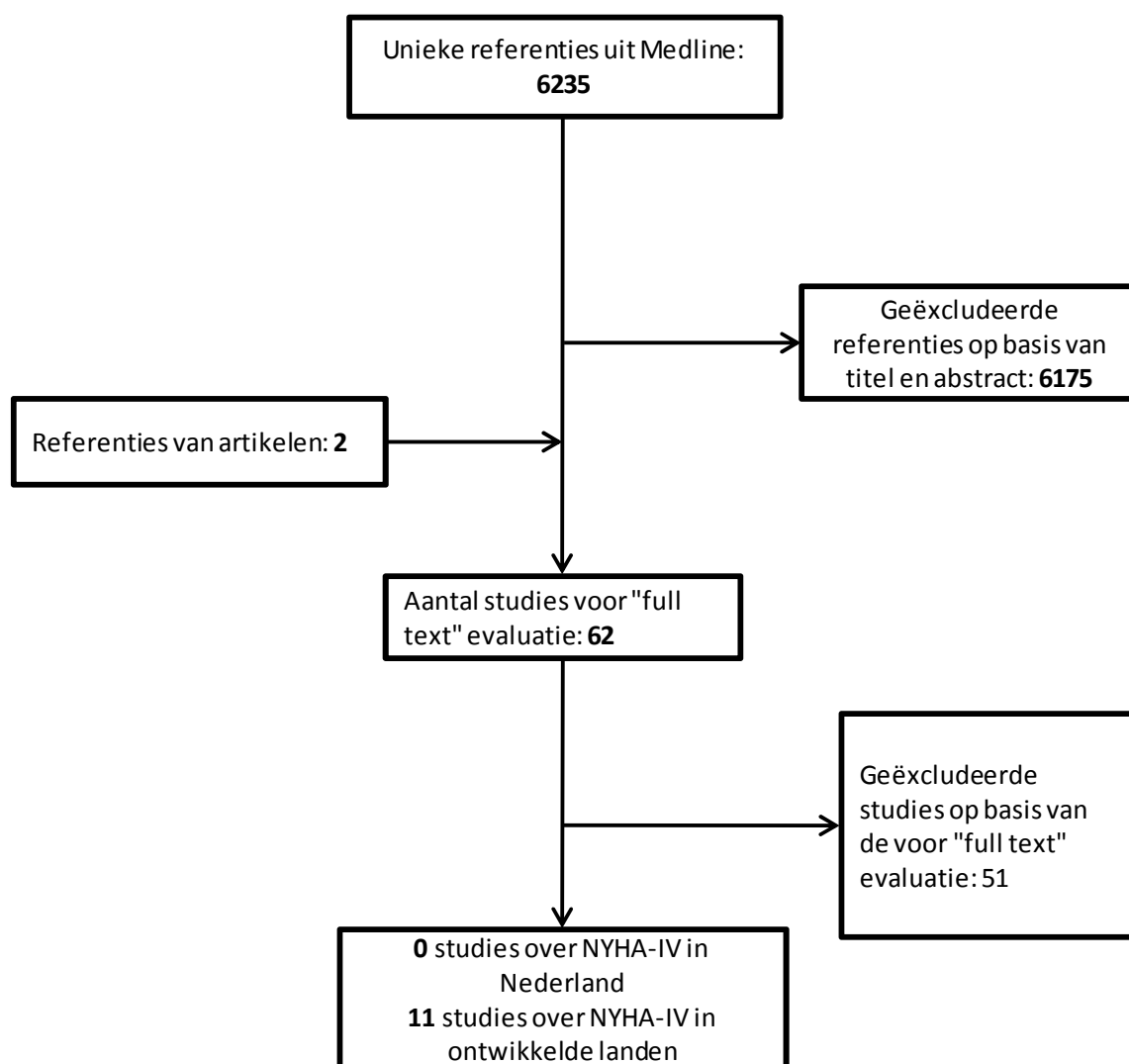
Voor de literatuur search werd in Medline gezocht, naar artikelen van de laatste 10 jaar, in het Engels, Duits, Frans en Nederlands. De zoekstrategie is gedetailleerd beschreven in Appendix 1 (Tabel 51 en Tabel 52). De studies die geselecteerd werden voor het onderdeel effectiviteit en veiligheid werden doorgenomen voor relevante informatie. Voor (a) werden enkel Nederlandse studies geselecteerd, voor (b) werden studies geselecteerd indien ze een populatie betroffen die vergelijkbaar was met die van Nederland. Dit werd geoperationaliseerd door studies te selecteren uit de lijst van ontwikkelde landen zoals gedefinieerd door de Verenigde Naties (Europa, Verenigde Staten, Canada, Australië, Nieuw-Zeeland en Japan). Voor zowel (a) als (b) werden enkel studies geselecteerd die de algemene bevolking of huisartsenpraktijken onderzoeken (met een duidelijk omschreven noemer).

## 2.2 RESULTATEN

De studies die geselecteerd werden voor het onderdeel effectiviteit en veiligheid bevatten geen schattingen, relevant voor Nederland. Eén HTA rapport bevatte schattingen voor Engeland en Wales met een bevolking van 53 miljoen mensen.<sup>34</sup> Er werd geschat dat er jaarlijks tussen de 3.000 en 34.000 patiënten therapie nodig hebben voor eindstadium hartfalen (NYHA-IV), waarbij het meest waarschijnlijk was dat de grootte van deze groep tussen de 6.000 en 8.000 patiënten zou liggen. Er werd aangenomen dat 2% van de hartfalenpatiënten van 45 jaar of ouder in NYHA klasse IV zou zitten.<sup>35</sup>

De gecombineerde zoekstrategie voor (a) de incidentie en prevalentie van chronisch hartfalen NYHA-klasse IV in Nederland, en (b) de proportionele verdeling over de NYHA-classes in ontwikkelde landen leverde 6237 referenties op. De identificatie en selectie van referenties wordt weergegeven in Figuur 3. Een overzicht van de studies die na full-text evaluatie werden geëxcludeerd is te vinden in Appendix 1 (Tabel 53).

**Figuur 3: Identificatie en selectie van referenties uit elektronische databanken, medische literatuur epidemiologie hartfalen.**



### 2.2.1 INCIDENTIE EN PREVALENTIE CHRONISCH HARTFALEN NYHA-KLASSE IV IN NEDERLAND (LITERATUUR)

Er werden geen studies gevonden in de doorzochte geïndexeerde en grijze literatuur die de incidentie of prevalentie van chronisch hartfalen klasse IV in Nederland beschreven. De Multidisciplinaire Richtlijn Hartfalen vermeldde dat cijfers over de verdeling van de Nederlandse patiënten populatie naar NYHA klasse niet bekend zijn.<sup>36</sup>

### 2.2.2 PROPORTIONELE VERDELING OVER DE NYHA KLASSEN

Acht prevalentiestudies bevatten data over de verdeling van hartfalenpatiënten uit de algemene bevolking over de NYHA-klassen (Tabel 2). De proportie patiënten in NYHA-IV lag tussen de 0-16%. De grootte van de proportie hing af van de exacte populatie waarbinnen werd gekeken, en van de criteria die gehanteerd werden om de diagnose hartfalen te stellen. De laagste proporties werden gevonden in steekproeven uit de algemene bevolking, en wanneer de diagnose hartfalen werd gesteld op basis van symptomen. De hoogste proporties werden gevonden in studies waar strengere diagnosecriteria werden gehanteerd. De Nederlandse prevalentieschattingen van hartfalen (zie verder) maken gebruik van huisartsenregistraties, waarvoor in veel gevallen de diagnose hartfalen op basis van symptomen gesteld is. Het lijkt redelijk om aan te nemen dat de proportie mensen met eindstadium hartfalen in de Nederlandse prevalentieschattingen laag zal zijn, zo'n 1-2%.<sup>35,37</sup>

De drie studies die naar hartfalenincidentie keken (Tabel 2), hanteerden strengere diagnostische eisen zoals de criteria van de European Society of Cardiology (ESC), of een bevestigde diagnose hartfalen.<sup>38-40</sup> Het percentage hartfalen patiënten met NYHA-IV lag tussen de 14% en 53%. Deze cijfers lijken niet bruikbaar voor extrapolatie naar de Nederlandse incidentieschattingen, omdat er sprake is van strengere diagnostische criteria.

Tabel 2: Overzicht van de proportie hartfalenpatiënten in NYHA-III en NYHA-IV (Prevalentie)

				% NYHA-III	% NYHA-IV	Bijzonderheden
<b>Prevalentie</b>						
Ammar et al., 2007 <sup>37</sup>	Verenigde Staten	Sample algemene bevolking	≥ 45 jaar, symptomatisch HF volgens Goldman SAS vragenlijst	-	1	(Goldman SAS –IV)
			≥ 65 jaar, symptomatisch HF volgens Goldman SAS vragenlijst	-	1,3	(Goldman SAS –IV)
Azevedo et al., 2006 <sup>41</sup>	Spanje	Sample algemene bevolking	≥ 45 jaar met HF B, C of D <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	(American College of Cardiology/American Heart Association C of D)
Ceia et al., 2002 <sup>42</sup>	Portugal	500 public health praktijken	≥ 25 jaar met HF volgens de ESC criteria	24	5	
Ceia et al. <sup>43</sup>	Portugal (Madeira)	34 huisartsenpraktijken	≥ 25 jaar met HF volgens de ESC criteria	6		
Cleland et al., 2002 <sup>44</sup>	15 Europese landen	1363 huisartsen	Patiënten met de diagnose HF volgens de huisarts	31	10	Diagnosticering HF was niet uniform. Waarschijnlijk een hoger % ESHF doordat patiënten die vaker bij de arts kwamen of ernstiger ziek waren een

						grotere kans hadden in het sample te komen
Dahlstrom et al., 2009 <sup>45</sup>	Zweden	200 public health praktijken	Patiënten met de diagnose HF én medicamenteuze behandeling	24	7	Bij 30% van de patiënten op basis van klinische symptomen. Slechts 30% van de patiënten voldeed aan de diagnostische criteria van de ESC
Davies et al., 2001 <sup>35</sup>	Verenigd Koninkrijk	16 Huisartsenpraktijken	≥ 45 jaar, waarschijnlijk/zeker HF	2	2	Waarschijnlijk HF: symptomen van HF en borderline ejectiefractie, of: verminderde ejectiefractie, symptomen in het verleden maar nu symptomvrij wegens therapie. Zeker HF: ESC criteria
			≥ 45 jaar, zeker HF	15	16	
Rywik et al., 2000 <sup>46</sup>	Polen	417 artsen, waarvan 57% werkzaam in de eerste lijn	Mannen ≥ 65 jaar die een arts bezoeken en waarbij de diagnose HF wordt gesteld	32	6	Diagnosticering HF was niet uniform
			Vrouwen ≥ 65 jaar die een arts bezoeken en waarbij de diagnose HF wordt gesteld	30	4	

a: Volgens de American College of Cardiology/American Heart Association stadia C en D

Afkortingen: ESC: European Society of Cardiology; HF: hartfalen; NYHA: New York Heart Association

Tabel 3: Overzicht van de proportie hartfalenpatiënten in NYHA-III en NYHA-IV (Incidentie)

				% NYHA-III	% NYHA-IV	Bijzonderheden
<b>Incidentie</b>						
Cowie et al., 2002 <sup>38</sup>	Verenigd Koninkrijk	151 huisartsenpraktijken en 1 ziekenhuis	Eerste episode van HF volgens de ESC criteria in de algemene bevolking	39	53	
Devroey et al., 2010 <sup>39</sup>	België	178 huisartsenpraktijken	Volwassenen met een eerste diagnose van HF, na 1 maand bevestigd als zijnde hartfalen	50	27	Geen criteria voor diagnose of bevestiging daarvan gerapporteerd
Johansson et al., 2001 <sup>40</sup>	Verenigd Koninkrijk	2000 huisartsenpraktijken die elektronische geanonimiseerde patiënten gegevens leveren	Eerste episode HF bij patiënten 40-84 jaar uit huisartsenpraktijk, waarbij de diagnose werd bevestigd	31	14	Diagnose was meestal gebaseerd op de diagnose gesteld door de huisarts (niet nader gespecificeerd)

### 2.2.3 INCIDENTIE EN PREVALENTIE CHRONISCH HARTFALEN IN NEDERLAND (NATIONAAL KOMPAS VOLKSGEZONDHEID)

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) geeft in het Nationaal Kompas Volksgezondheid schattingen van de incidentie en prevalentie van hartfalen in Nederland.<sup>47</sup> Voor de berekeningen zijn vijf huisartsenregistraties gebruikt, en de sterftecijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). De gebruikte huisartsenregistraties zijn: Continue Morbiditeitsregistratie Nijmegen, Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (NIVEL), Registratienet Huisartspraktijken Limburg, Registratie Netwerk Universitaire Huisartspraktijken Leiden en omstreken, en het Transitieproject (UvA, Vakgroep Huisartsgeneeskunde). Wanneer schattingen gegeven worden voor het aantal hartfalen patiënten in Nederland wordt meestal naar de RIVM schattingen gerefereerd, of naar de registraties die ook in de RIVM schattingen werden gebruikt. Dit geldt bijvoorbeeld voor de volgende geraadpleegde rapporten:

- Hart- en vaatziekten in Nederland 2010. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Nederlandse Hartstichting, 2010.<sup>48</sup>
- Multidisciplinaire Richtlijn Hartfalen 2010.<sup>36</sup>

Het RIVM schatte dat er op 1 januari 2007 120.200 (95%BI: 89.800 - 160.400) mensen met hartfalen waren (puntprevalentie, Tabel 4). In 2007 kwamen er ongeveer 39.400 nieuwe patiënten met hartfalen bij (incidentie, Tabel 5). De geschatte jaarprevalentie van mensen met gediagnosticeerd hartfalen komt hiermee op 159.600 (95%BI: 129.900 - 197.000) in 2007. In 2007 overleden 6.561 personen (2.461 mannen en 4.100 vrouwen) met hartfalen als primaire doodsoorzaak (30,4 per 100.000 mannen en 49,5 per 100.000 vrouwen, Tabel 6). De incidentie en sterfte aan hartfalen lijken recent licht te dalen, maar als gevolg van de vergrijzing kan het aantal patiënten de komende jaren blijven toenemen.



Tabel 4: Puntprevalentie van hartfalen (absoluut en per 1.000) naar leeftijd en geslacht op 1 januari 2007<sup>47</sup>

Leeftijdsklasse	Puntprevalentie per 1.000		Puntprevalentie absoluut	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0-4	0,29	0,12	143	58
5-9	0,21	0,09	105	45
10-14	0,17	0,08	86	39
15-19	0,17	0,08	84	40
20-24	0,18	0,10	89	46
25-29	0,23	0,13	113	63
30-34	0,32	0,19	171	100
35-39	0,48	0,30	314	189
40-44	0,78	0,51	519	327
45-49	1,34	0,91	834	561
50-54	2,41	1,73	1.375	974
55-59	4,49	3,40	2.517	1.871
60-64	8,12	6,47	3.770	2.977
65-69	15,22	12,82	5.264	4.638
70-74	27,51	24,48	7.450	7.690
75-79	47,32	44,41	9.488	12.191
80-84	77,00	76,03	9.475	16.432
85+	113,09	116,33	8.120	22.088
<b>Totaal</b>	<b>6,17</b>	<b>8,50</b>	<b>49.918</b>	<b>70.330</b>
Ondergrens 95%-betrouwbaarheid	4,58	6,38	37.078	52.751
Bovengrens 95%-betrouwbaarheid	8,29	11,29	67.032	93.339
<b>Totaal 65+</b>	<b>39,32</b>	<b>46,48</b>	<b>39.796</b>	<b>63.039</b>

Tabel 5: Incidentie van hartfalen (absoluut en per 1.000) naar leeftijd en geslacht in 2007<sup>47</sup>

Leeftijdsklasse	Incidentie per 1.000		Incidentie absoluut	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
0-4	0,00	0,02	0	8
5-9	0,00	0,02	0	10
10-14	0,00	0,03	0	13
15-19	0,00	0,04	0	18
20-24	0,00	0,05	0	24
25-29	0,00	0,07	1	36
30-34	0,01	0,11	5	56
35-39	0,03	0,16	20	103
40-44	0,09	0,25	62	161
45-49	0,26	0,40	165	244
50-54	0,68	0,65	388	366
55-59	1,60	1,10	889	598
60-64	3,29	1,85	1.586	886
65-69	6,46	3,35	2.267	1.223
70-74	11,32	6,13	3.086	1.926
75-79	17,95	11,47	3.653	3.169
80-84	25,92	22,09	3.224	4.776
85+	33,57	40,88	2.482	7.917
<b>Totaal</b>	<b>2,20</b>	<b>2,60</b>	<b>17.828</b>	<b>21.533</b>
Ondergrens 95%-betrouwbaarheid	1,70	2,05	13.807	16.963
Bovengrens 95%-betrouwbaarheid	2,86	3,33	23.139	27.547
<b>Totaal 65+</b>	<b>14,35</b>	<b>13,92</b>	<b>14.714</b>	<b>19.011</b>

Tabel 6: Sterfte aan hartfalen naar leeftijd en geslacht in 2007<sup>47</sup>

Leeftijdsklasse	Sterfte per 100.000		Sterfte absoluut	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0	1,07	0,00	1	0
1-4	0,00	0,00	0	0
5-9	0,00	0,00	0	0
10-14	0,00	0,00	0	0
15-19	0,39	0,20	2	1
20-24	0,20	0,00	1	0
25-29	0,00	0,00	0	0
30-34	0,96	0,19	5	1
35-39	0,77	0,31	5	2
40-44	0,91	0,78	6	5
45-49	2,71	0,65	17	4
50-54	4,90	2,65	28	15
55-59	7,03	1,65	39	9
60-64	15,98	6,69	77	32
65-69	34,48	17,24	121	63
70-74	80,32	48,68	219	153
75-79	173,42	120,12	353	332
80-84	462,29	373,30	575	807
85+	1.368,70	1.381,75	1.012	2.676
<b>Totaal</b>	<b>30,38</b>	<b>49,51</b>	<b>2.461</b>	<b>4.100</b>
<b>Totaal 65+</b>	<b>222,33</b>	<b>295,08</b>	<b>2.280</b>	<b>4.031</b>

## 2.2.4 SCHATTINGEN VAN HET AANTAL MENSEN MET EINDSTADIUM HARTFALEN IN NEDERLAND

Een ruwe schatting is dat er 1200 tot 2400 patiënten zijn (puntprevalentie) met eindstadium hartfalen in Nederland, en dat er jaarlijks 400-800 nieuwe patiënten bijkomen. Hierbij werd uitgegaan van de volgende aannames:

- Puntprevalentie van 120.000 mensen met hartfalen in 2007<sup>47</sup>
- Incidentie van 40.000 mensen met hartfalen in 2007<sup>47</sup>
- 1-2% mensen met NYHA-IV in deze populaties<sup>35, 37</sup>

Als we dit naast de eerder genoemde schatting voor Engeland en Wales leggen (jaarlijks tussen de 6.000 en 8.000 patiënten die therapie nodig hebben voor eindstadium hartfalen), lijkt de ruwe schatting voor Nederland redelijk. Engeland en Wales hebben 53 miljoen inwoners; 3,3 maal zo veel als Nederland. De ruwe jaarprevalentieschatting voor Nederland ligt tussen de 1.600 en 3.200. Vermenigvuldigd met 3,3 is dat tussen de 5.280 en 10.560.

## 2.2.5 PROPORТИE GEÏNCLUDEERDEN/GESCREENDEN LVAD ALS BESTEMMINGSTHERAPIE

Één gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) die het steunhart als bestemmingstherapie bestudeerde rapporteerde de proportie geïnccludeerden/gescreenden.<sup>22</sup> Van de 81 gescreenden werden 55 patiënten geïnccludeerd (67,9%). Tien patiënten werden geëxcludeerd vanwege de aanwezigheid van exclusiecriteria, zeven patiënten overleden en voor negen patiënten was er geen reden opgegeven. De artikelen over de REMATCH trial gaven geen aantal gescreenden; in een narrative review wordt vermeld dat voor REMATCH 900 patiënten gescreend werden, waarvan 129 geïnccludeerd (14,3%).<sup>49</sup> De HeartMate II Destination Therapy Trial van Slaughter et al.<sup>2</sup> geeft geen informatie over het aantal gescreenden. Er bestaat dus grote onzekerheid omtrent het deel van patiënten met eindstadium hartfalen dat in aanmerking zou kunnen komen voor LVAD als bestemmingstherapie.

### ***Key points***

- In 2007 waren er 120.000 mensen met hartfalen in Nederland, en kwamen er 40.000 nieuwe patiënten bij, terwijl 6.500 mensen overleden aan hartfalen.
- Het is onbekend hoeveel mensen met eindstadium hartfalen er in Nederland zijn.
- Buitenlandse prevalentieschattingen met meting van de proportie patiënten met eindstadium hartfalen geven aan dat 1-2% van de hartfalenpatiënten eindstadium hartfalen heeft.
- Extrapolatie van deze cijfers geven ruwe schattingen van 1.200 tot 2.400 mensen met eindstadium hartfalen in Nederland (prevalentie), en 400 tot 800 nieuwe patiënten per jaar (incidentie).
- Slechts een deel van die patiënten zou in aanmerking komen voor een LVAD als bestemmingstherapie. Hoe groot dit deel is, is onbekend.

## 3 LVAD IMPLANTATIE IN NEDERLAND

### 3.1 HET WETTELIJKE KADER

Er zijn in Nederland acht academische centra, waarvan er zeven een vergunning hebben voor één of meer vormen van orgaantransplantatie. Harttransplantaties vonden initieel plaats in twee academische centra: het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (EMCR) en het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht. Door de verwachte groei aan harttransplantaties werd het wenselijk geacht om een derde harttransplantatiecentrum aan te wijzen. Een extra vergunning werd in 2007 verleend aan het UMC Groningen. Een kopie van deze regelgeving is toegevoegd in Appendix 2. Met betrekking tot de implantatie van inwendige kunstorganen worden LVAD's momenteel enkel geïmplanteed in de academische centra van Rotterdam en Utrecht. In Groningen worden enkel kortdurende uitwendige pompen geplaatst (persoonlijke communicatie expertengroep).

Het Pakketadvies 2007 van het College voor zorgverzekeringen licht de financiering van steunharten toe: *“In zijn rapport aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) van 27 mei 2004 met als titel “Left Ventricular Assist Devices: vergunning voor twee ziekenhuizen” heeft het CVZ geconcludeerd dat de toepassing van Left Ventricular Assist Devices (LVAD's, steunharten) gebruikelijke zorg is in de kring der beroepsgenoten, doch uitsluitend indien de indicatie bridge-to-transplant aan de orde is. Het gaat dan om patiënten bij wie een steunhart wordt ingebracht ter overbrugging van de tijd tot aan de harttransplantatie. Over het gebruik van LVAD's bij andere categorieën patiënten waren in 2004 nog onvoldoende klinische gegevens beschikbaar, zodat geconcludeerd moest worden, dat in die gevallen van gebruikelijkheid (nog) geen sprake was.”* Ingevolge de Zorgverzekeringswet behoort een steunhart als overbruggingstherapie tot de te verzekeren prestaties.<sup>50</sup>

Initieel zijn er wel afspraken gemaakt over het aantal LVAD's dat in de budgetvaststelling van een centrum wordt betrokken via een budgetparameter. Dit kwam er op neer dat als er jaarlijks meer dan 15 LVAD's als overbruggingstherapie werden geplaatst, de kosten ten laste kwamen van het budget van het plaatsende centrum.<sup>50</sup> Het ministerie van VWS heeft echter besloten om het financiële plafond voor deze behandeling los te laten.<sup>51</sup>

LVAD als bestemmingstherapie behoort nog niet tot de te verzekeren prestaties en wordt dus niet vergoed uit collectieve middelen. Er wordt vermeld dat men naar andere financieringsmogelijkheden moet zoeken (bv. subsidiëring door ZonMw of financiering op basis van de academische component).<sup>50</sup> Het CVZ geeft aan dat deze situatie kan wijzigen door verdere ontwikkelingen. Momenteel stelt het CVZ zich de vraag of het verantwoord is de indicatie voor steunharten bij hartfalen te verruimen tot bestemmingstherapie.

## 3.2 AANTAL LVAD IMPLANTATIES IN NEDERLAND

### 3.2.1 LVAD ERVARING UMC UTRECHT

Het UMC Utrecht implanteert momenteel het grootste aantal LVAD's in Nederland, i.e. jaarlijks een 15-20-tal. Voor dit onderzoek heeft dit centrum zijn medewerking verleend en geanonimiseerde data ter beschikking gesteld voor analyse. De onderzoeksvraag focust zich niet op LVAD-implantatie als overbruggingstherapie maar op LVAD als bestemmingstherapie. Aangezien dergelijke data momenteel niet beschikbaar zijn voor Nederland bieden de data omtrent overbruggingstherapie de best beschikbare informatie.

Het UMC Utrecht stelde drie databestanden ter beschikking, dewelke de volgende informatie omvatten:

- Voor 154 LVAD patiënten (geopereerd tussen maart 1993 – november 2010): geslacht, leeftijd, type LVAD (ook oudere types), datum LVAD implantatie, datum einde initiële hospitalisatie, periodes opname in kliniek en aantal thuisdagen, datum overlijden, harttransplantatie, vervanging of explantatie,<sup>b</sup> en totaal aantal assistdagen. Dit bestand werd voor het laatst bijgewerkt op 5 november 2010.
- Voor 68 patiënten met een Heartmate II LVAD (geopereerd tussen maart 2006 – november 2010): Diagnose, leeftijd, tijdelijke VAD ondersteuning, aantal dagen intensive care (IC), aantal dagen op de verpleegafdeling, aantal dagen en reden voor heropname (per heropname), harttransplantatie (ja/nee), overlijden met Heartmate II (ja/nee), en duur LVAD ondersteuning.
- Financiële gegevens voor 69 patiënten met een Heartmate II LVAD (geopereerd tussen maart 2006 – december 2010): databank met alle financiële gegevens tussen 1 januari 2006 en 31 december 2010 voor 72 HM-II implantaties. Exclusie van vervangingen (N=3) en recente implantaties waarvoor de initiële hospitalisatie nog niet ten einde is (N=0).

Op basis van deze gegevens maken we enerzijds een descriptieve omschrijving van het aantal ingrepen en gebruikte type LVAD's over de jaren heen (A)). Anderzijds geven we een meer gedetailleerde omschrijving van de patiënten die een Heartmate II toestel hebben gekregen in dit centrum (B)). In hoofdstuk 6 (context-specifieke economische evaluatie) gaan we dieper in op de kosten die gepaard gaan met deze ingreep.

#### A) LVAD IMPLANTATIES

Het UMC Utrecht implanteert sedert 1993 LVAD's als overbruggingstherapie. Sindsdien werden meer dan 150 patiënten met een LVAD voor deze indicatie geïmplantieerd (Tabel 7).

<sup>b</sup> De follow-up in de databank loopt ten einde als één van deze vier eindpunten (overlijden, harttransplantatie, vervanging of explantatie) werd bereikt. Zo is er bijvoorbeeld geen informatie beschikbaar over het al dan niet overlijden van de patiënt na harttransplantatie of LVAD explantatie.

Het jaarlijks aantal behandelde patiënten is over de jaren heen toegenomen waarbij in 2009 en 2010 bij meer dan 15 patiënten een LVAD als overbruggingstherapie werd geplaatst.

De populatie bestaat hoofdzakelijk uit mannen (77%). De gemiddelde leeftijd was 41 jaar (range 16-65). Van de 154 patiënten hebben 88 patiënten (58%) een harttransplantatie gekregen na gemiddeld 279 dagen (range 46-1344). 29 (19%) patiënten zijn overleden, na een gemiddelde duur tot overlijden van 73 dagen (range 0-433). Van deze groep patiënten hebben er 25 nooit het ziekenhuis verlaten. Bij 5 patiënten (3%) werd het apparaat na gemiddeld 293 dagen (range 124-370) geëxplanteerd vanwege herstel van de eigen hartfunctie en bij 3 patiënten (2%) was er een vervanging nodig (na respectievelijk 194, 225 en 1036 dagen). Er waren ook nog eens 32 patiënten (21%), inclusief de drie vervangingen, die gemiddeld 406 dagen (range 14-1414) leven met een LVAD en al dan niet op de harttransplantatielijst staan (doordat sommige patiënten na het implanteren van een LVAD toch kandidaat worden voor harttransplantatie).

Er is een evolutie in het type LVAD dat wordt gebruikt en de mogelijkheid voor de patiënt om terug naar huis te gaan. Voor 2000 werd uitsluitend de HM-IP (HeartMate Implantable Pneumatic) gebruikt (Tabel 7 en Figuur 4). Bij de laatste 69 implantaties (i.e. sedert eind 2006) werd op drie na de Heartmate-II gebruikt (eind 2010 werd twee maal de HeartWare geïmplantéerd). Vóór 2000 bleven de patiënten opgenomen in het ziekenhuis tot het ogenblik van harttransplantatie of overlijden. Pas vanaf 2000 kon de patiënt met een LVAD terug naar huis. Sedert het begin van de metingen telt het UMC Utrecht 13.583 hospitalisatiedagen en 29.311 dagen thuisverblijf met een LVAD. Het aantal LVAD kliniek/thuis assistdagen weergegeven in Figuur 5 is moeilijk te interpreteren. Zo bijvoorbeeld zorgt een vroege harttransplantatie ervoor dat het aantal getelde thuisdagen wordt stopgezet (terwijl dit een positief gebeuren is) en zijn er vanaf 2006 nog patiënten die leven en verder kliniek- en thuisdagen genereren. De belangrijkste vaststelling is dat met de meer recentere toestellen de patiënten maanden tot jaren naar huis kunnen gaan in afwachting van hun harttransplantatie.

Tabel 7: Aantal LVAD implantaties als bridge-to-transplant in het UMC Utrecht (1993-2010)

Jaar	Aantal Patiënten	Aantal LVAD toestellen	M/V	Type LVAD <sup>a</sup>
1993	3	3	2/1	HM-IP
1994	3	3	2/1	HM-IP
1995	2	2	2/0	HM-IP
1996	4	4	4/0	HM-IP
1997	4	4	4/0	HM-IP
1998	3	3	3/0	HM-IP
1999	3	3	2/1	HM-IP
2000	10	10	10/0	HM-IP (8) HM-VE (2)
2001	6	6	5/1	HM-IP (2) HM-VE (4)

Jaar	Aantal Patiënten	Aantal LVAD toestellen	M/V	Type LVAD <sup>a</sup>
2002	10	11 <sup>b</sup>	7/3	HM-IP (1) HM-VE (3) Novacor (2) Thor LVAD (2) Thor RVAD (1) Thor BIVAD (2)
2003	13	13	13/0	HM-XVE (4) Thor LVAD (3) Novacor (2) (I-)Thor BIVAD (4)
2004	6	6	4/2	HM-XVE (6)
2005	13	13	9/4	Thor TAH (2) Thor BIVAD (2) HM-XVE (5) (I-)Thor LVAD (3) Novacor (1)
2006	13	13	9/4	HM-XVE (3) HM-2 (8) Thor BiVAD (1) Thor LVAD (1)
2007	13	13	10/3	HM-2 (13)
2008	14	14	9/5	Thor BiVAD (1) HM-2 (13)
2009	18	18	12/6	HM-2 (18)
2010	19 <sup>c</sup>	22 <sup>c</sup>	14/5	HM-2 (20) HeartWare (2)
<b>Totaal</b>	<b>157<sup>d</sup></b>	<b>161</b>	<b>121/36</b>	

a: BIVAD: Biventricular assist device; HM-IP: HeartMate Implantable Pneumatic; HM (X)VE: HeartMate Vented Electric; LVAD: Left ventricular assist device; RVAD: Right ventricular assist device.

b: Bij één patiënt werden twee toestellen geïmplanteerd (HM-VE en Thor RVAD)

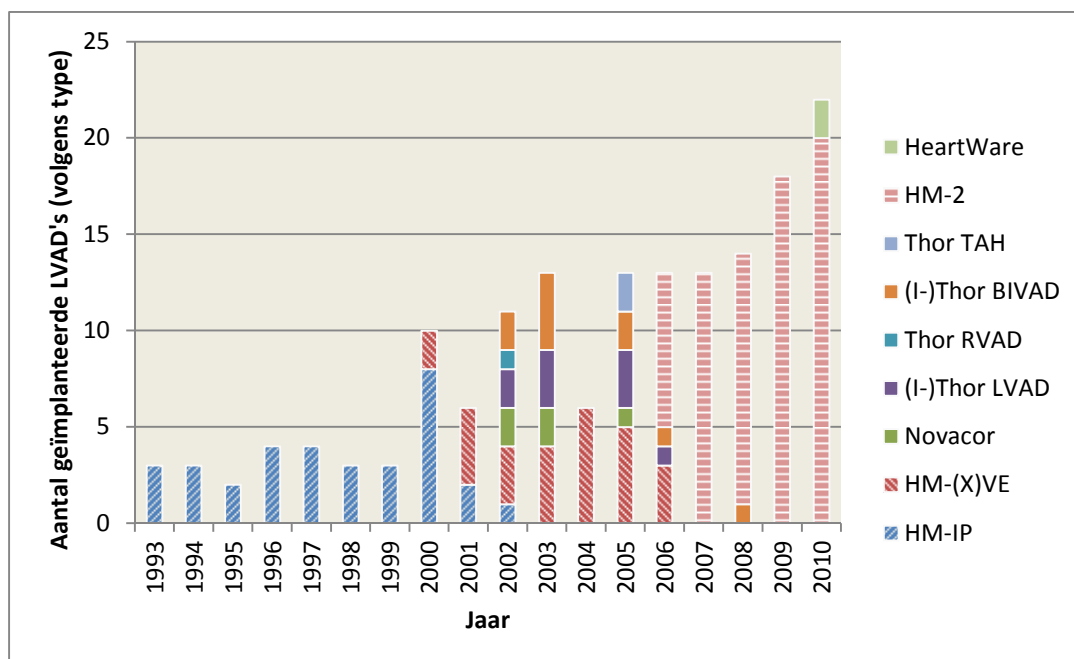
c: Drie patiënten kregen reeds eerder een LVAD (type HM-2) in 2007, 2009 en 2010 die na respectievelijk 1036, 225 en 194 dagen werd vervangen door een nieuwe LVAD van hetzelfde type.

d: Drie patiënten kregen nog een HM-II (N=1) of HeartWare (N=2) tussen 5 november en 31 december 2010. Voor deze patiënten hebben we enkel het type LVAD en geslacht ter beschikking. Bijgevolg zijn deze patiënten enkel mee opgenomen in de aantallen in Tabel 7 en Figuur 4 maar niet in de overige besprekingen.

Opmerking: Er staan 72 HM-2 LVAD's vermeld in bovenstaande tabel. In de tekst wordt verder vermelding gemaakt van 68 patiënten. Het verschil wordt verklaard door 3 toestellen die als vervanging werden geïmplanteerd (zie punt c) en 1 patiënt die eind 2010 nog een HM-2 heeft gekregen (zie punt d).

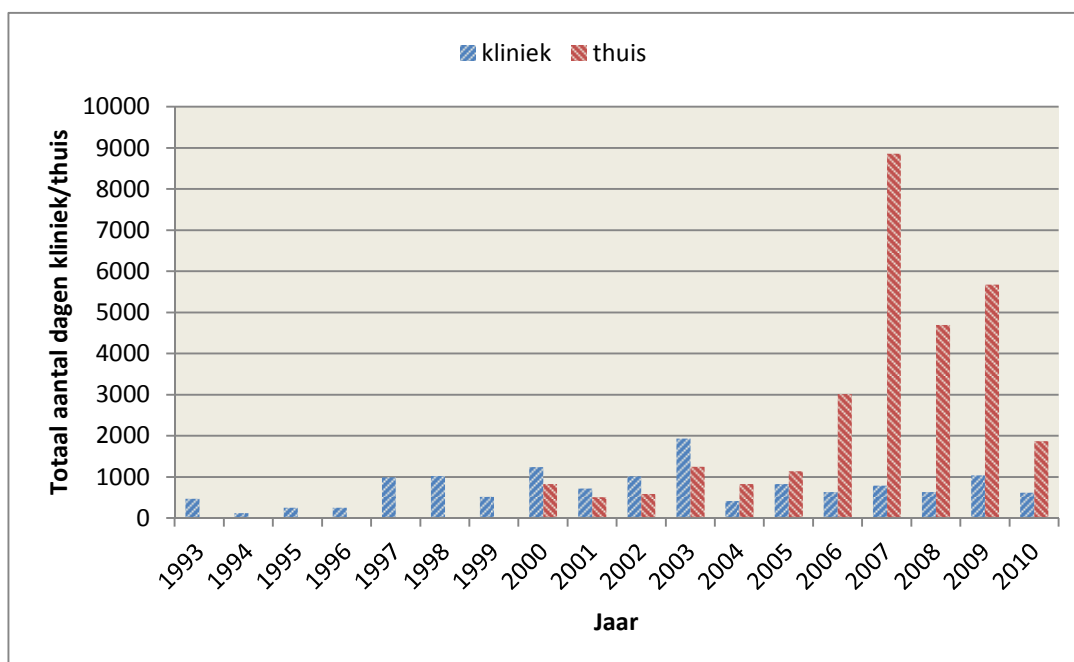


Figuur 4: Evolutie gebruikte types LVAD's (1993-2010).



BiVAD: Biventricular assist device; HM-IP: HeartMate Implantable Pneumatic; HM (X)VE: HeartMate Vented Electric; LVAD: Left ventricular assist device; RVAD: Right ventricular assist device; TAH: Total artificial heart; Thor: Thoratec.

Figuur 5: Aantal LVAD dagen kliniek versus thuis (1993-2010).



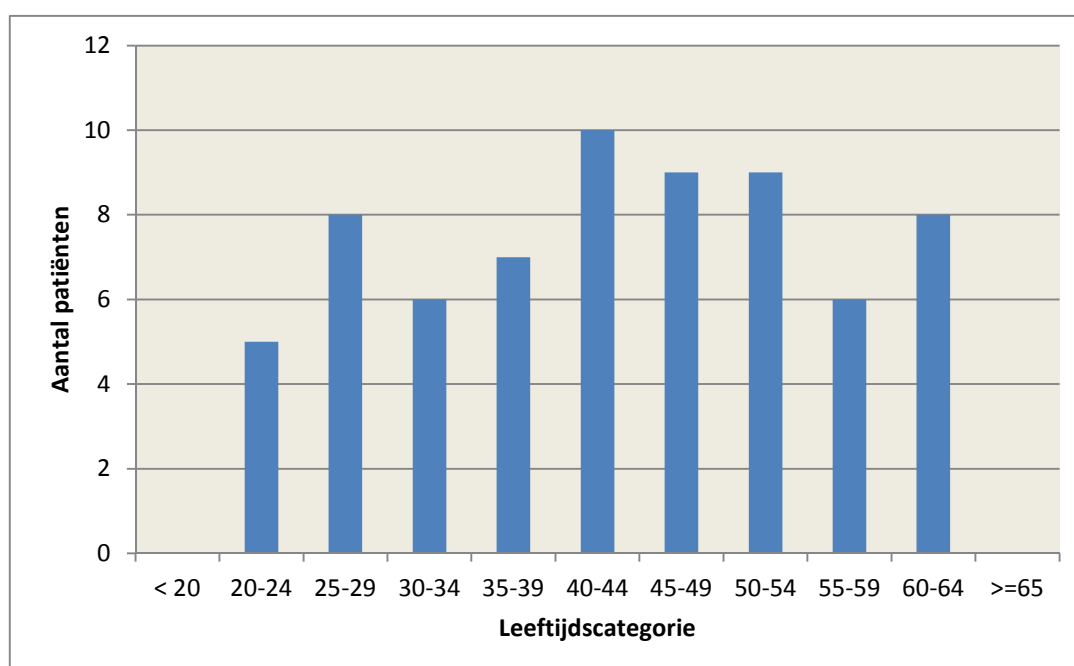
Opmerking: Het aantal dagen in het ziekenhuis of thuis wordt toegekend aan het jaar van de initiële implantatie. De data zijn niet definitief voor de periode 2006-2010 aangezien er nog patiënten zijn die met LVAD ondersteuning leven.

## B) HEARTMATE II

De initieel gebruikte LVAD's zijn niet meer vergelijkbaar met de laatste types, wat ook blijkt uit het medische overzicht (zie verder in hoofdstuk 4). Vandaar dat we een meer gedetailleerd overzicht geven voor het meest recent gebruikte type LVAD in het UMC Utrecht waar sedert 2006 hoofdzakelijk de Heartmate II geïmplanteerd wordt (Figuur 4).

De gemiddelde leeftijd van de 68 patiënten met een Heartmate II toestel was 44 jaar (range 21–65) (Figuur 6). De populatie was hoofdzakelijk mannelijk (72%). De diagnose was hoofdzakelijk gedilateerde cardiomyopathy (DCMP) (N=46). De andere redenen waren ischemisch cardiomyopathy (ICMP) (N=19, waarbij één patiënt met ook DCMP) en myocarditis (N=4).

Figuur 6: Aantal Heartmate II implantaties (N=68) per leeftijdscategorie.



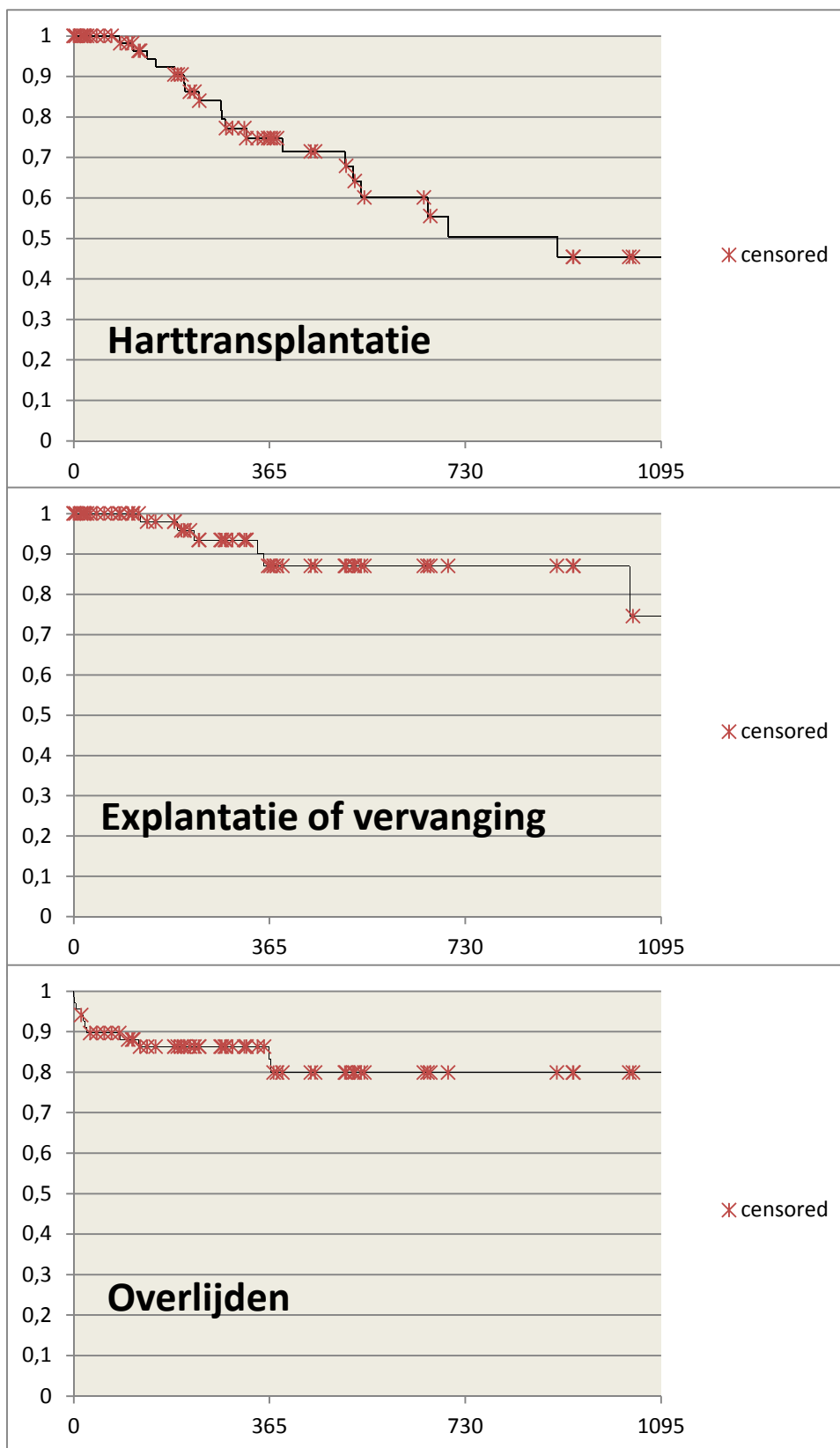
Bij 11 (16%) van de 68 patiënten werd aangegeven dat ze een tijdelijke VAD hadden vooraleer een Heartmate II toestel werd geïmplanteerd. Het gaat over 13 toestellen (vier CentriMag RVAD's (waarvan één uitgepakt maar niet gebruikt), vier CentriMag BiVAD's, drie CentriMag LVAD's en twee Impella's). Bij vier patiënten werd er expliciet vermeld dat ze getransfereerd werden uit een ander ziekenhuis. Bij twee patiënten staat vermeld dat de tijdelijke VAD als “bridge-to-decision” werd gebruikt.

De gemiddelde duur van de initiële opname voor een LVAD implantatie bedroeg 39 dagen (95%BI 3-90), op basis van 66 observaties aangezien de initiële hospitalisatieduur bij twee recent geïmplanteerde patiënten nog niet ten einde is. Gemiddeld verbleven de patiënten 11 dagen (range 2-77) op IC en 28 dagen (range 3-75) op de verpleegafdeling. Vijf patiënten verbleven daarna ook nog op de afdeling revalidatie voor gemiddeld 35 dagen (range 13-60).

Zoals eerder aangegeven steeg het aantal thuisdagen aanzienlijk. Terwijl er voor het jaar 2000 geen thuisdagen geregistreerd werden zijn dit er ondertussen 23 403 met de Heartmate-II tov 3416 kliniekdagen, t.z. 87% thuisdagen vs 13% kliniekdagen. De follow-up werd afgebroken indien één van de volgende gebeurtenissen zich voordeden: overlijden, harttransplantatie, LVAD explantatie of vervanging. De duur tot één van deze events, rekening houdend met het beschikbare aantal observaties, wordt weergegeven in verschillende Kaplan-Meier curves (Figuur 7). De curves stoppen indien er minder dan 5 individuen zijn om verder op te volgen.<sup>52</sup> Initieel hebben we 68 observaties ter beschikking. Na 1, 2 en 3 jaar zijn dit er nog respectievelijk 26, 10 en 5. De gegevens na 1 jaar zijn gebaseerd op een relatief klein aantal observaties en worden niet besproken.

Tweeëntwintig patiënten kregen een harttransplantatie, waarvan 12 binnen het jaar na de initiële LVAD implantatie. 10,4% van de patiënten was overleden binnen de 30 dagen na de LVAD implantatie. Na 1 jaar is 17% van de patiënten overleden en onderging 13% een LVAD explantatie of een vervanging (Figuur 7). De maximale duur van LVAD ondersteuning met een HeartMate II was op het ogenblik van de terbeschikkingstelling van de data bijna 4 jaar (1414 dagen), waarbij de follow-up nog niet ten einde was. Van de patiënten waarbij we minimum 3 jaar opvolging hebben (t.z. de 21 patiënten die tussen 2006 en 2007 een HeartMate II kregen), hadden zeven patiënten meer dan 1000 dagen met LVAD ondersteuning (waarbij de follow-up bij drie patiënten nog niet ten einde was, drie patiënten ondergingen een harttransplantatie en één patiënt kreeg een vervanging). Van de overige 14 patiënten zijn er vier overleden (twee binnen de 30 dagen), negen kregen een harttransplantatie (zeven binnen het jaar) en bij één patiënt werd het toestel geëxplanteerd vanwege herstel van de eigen hartfunctie.

Figuur 7: Kaplan-Meier curves voor overleving zonder harttransplantatie, LVAD explantatie of LVAD vervanging.

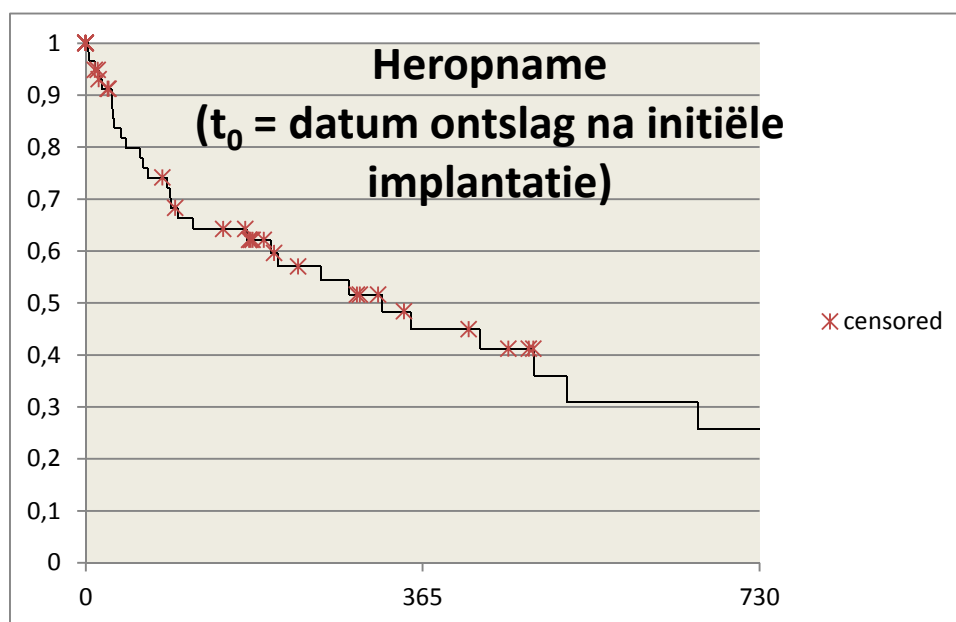


Tijdstip in aantal dagen. N op jaar 0, 1, 2 en 3: 68, 26, 10 en 5, respectievelijk.

De Kaplan-Meier overlevingsanalyse in Figuur 8 weerspiegelt de heropnames geteld vanaf de datum van ontslag uit het ziekenhuis na de initiële Heartmate II implantatie. Patiënten die het ziekenhuis (nog) niet hebben verlaten aan het einde van de follow-up zijn dus gecensureerd. Andere redenen voor censureren zijn: overlijden, harttransplantatie, explantatie en vervanging. Analyses voor deze gebeurtenissen zijn hierboven vermeld. Figuur 8 toont aan dat na ontslag uit het ziekenhuis voor de initiële LVAD implantatie ongeveer 55% heropgenomen wordt binnen het jaar in het UMC Utrecht. We hebben geen data ter beschikking over heropnames in andere ziekenhuizen. Vandaar dat dit percentage hoogstwaarschijnlijk een onderschatting is van het werkelijk aantal heropnames.

De initiële opname buiten beschouwing gelaten zijn er 24 433 opvolgdagen voor de 68 Heartmate II implantaties. Hiervan zijn er 681 kliniekdagen (2.79%), verspreid over 61 opnames (gemiddeld 11.2 dagen, range 1-74 dagen) voor 30 patiënten. De eerder geanalyseerde gebeurtenissen (harttransplantatie, vervanging en explantatie) zitten niet vervat in deze cijfers. We merken echter op dat deze gegevens niet volledig in overeenstemming zijn met een meer gedetailleerd losstaand onderdeel van dit bestand waar ook de reden voor heropname wordt vermeld. Als we zowel transplantaties, vervangingen en explantaties niet meetellen, worden er 77 heropnames vermeld. Dit verschil wordt verklaard door het niet vermelden van een opname (wat voorkomt in beide bestanden) en het opsplitsen van één enkele opname in het ene bestand in kortere verschillende opnames in het andere bestand. Ook het aantal opnamedagen is vaak verschillend tussen beide bestanden.

Figuur 8: Kaplan-Meier curve voor heropname.



Tijdstip in aantal dagen. N op jaar 0, 1 en 2: 68, 13 en 5.

Voor 76 heropnames werd er kort één of meerdere redenen vermeld. Hoofdzakelijk gaat het om cardio- of cerebrovasculaire redenen (bij 31 opnames: ventrikeltachycardie (11), (rechter)ventrikelfalen (10), cerebrovasculair accident (6), (recidief) hartfalen (3) of ICD afgegaan (1)) en infectieuze redenen (bij 25 opnames: koorts (8), pocketinfectie (6), huidpoortinfectie (3), urineweginfectie (1), pneumonie (1), of een positieve bloedkweek(6)).

Daarnaast werden in mindere mate ook bloedingen en verschillende andere redenen vermeld. Een lijst met alle vermelde redenen is opgenomen in Appendix 3 (Tabel 54).

---

### 3.2.2 LVAD ERVARING EMC ROTTERDAM

Tabel 8 bevat een overzicht van het aantal LVAD implantaties als overbruggingstherapie in het EMC Rotterdam. Het gaat om 25 volwassenen die tussen mei 2006 en januari 2011 een LVAD kregen. De duur van ondersteuning is gerekend in aantal dagen vanaf implantatie tot harttransplantatie, overlijden of is nog steeds lopende (ongoing). De twee laatste patiënten verbleven nog in het ziekenhuis (persoonlijke communicatie Dr. Maat).

Twee patiënten hebben een aanzienlijk deel van hun opnamedagen doorgebracht in een verpleeghuis, respectievelijk gelinkt aan neurologische problemen na hersenbloeding en moeizame mobilisatie na langdurige intensive care verblijf. Op twee na kregen alle patiënten een HeartMate II. De patiënt van 17 jaar was voldoende groot, werd mee opgenomen in het volwassen programma, en kreeg een HeartMate II geïmplanteerd.

Van de 12 patiënten die een (succesvolle) harttransplantatie ondergingen stonden er minstens zeven met een hoge urgentie op de transplantatiewachlijst vanwege infectieproblemen rond de percutane leiding. Van alle patiënten die na een LVAD implantatie met Heartmate II naar huis werden ontslagen is er slechts één die nog nooit werd heropgenomen (patiënt nr 11). Alle andere patiënten werden minstens 1 maal heropgenomen, de meeste heropnames waren ivm (oppervlakkige) drive line infecties.

Tabel 8: Aantal LVAD implantaties als bridge-to-transplant in het EMC Rotterdam (mei 2006 – januari 2011)

	Geslacht	Leeftijd	Status	Duur VAD	Dagen thuis	Opname dagen
<b>2006</b>						
1	Man	41	htx	297	237	60
2	vrouw	42	htx	345	253	92
3	Man	41	htx	242	99	143
<b>2007</b>						
4	Man	29	htx	267	161	106
5	Man	24	dood	183	-	183
<b>2008</b>						
6	vrouw	44	htx	867	793	74
7	vrouw	45	htx	137	69	68
8	Man	43	htx	411	252	159
9	Man	46	ongoing	920	854	66
10	Man	38	htx	245	172	73
11	Man	41	onging	876	833	43
<b>2009</b>						
12	Man	36	htx	196	94	102
13	vrouw	35	htx	214	96	118
14	Man	43	ongoing	648	614	34
15	Man	57	htx	442	227	215
16	Man	49	ongoing	388	343	45
<b>2010</b>						
17	vrouw	35	htx	329	231	98
18	Man	17	ongoing	291	203	88
19	vrouw	60	dood	41	-	43
20	vrouw	35	ongoing	205	161	44
21	vrouw	58	ongoing	187	121	66
22	Man	57	ongoing	166	122	44
23	Man	54	ongoing	132	88	44
<b>2011 (januari)</b>						
24	Man	55	ongoing	18	-	18
25	vrouw	46	ongoing	5	-	5

Htx: harttransplantatie; VAD: ventricular assist device.

Bron: persoonlijke communicatie Dr. Maat, thoraxchirurg, EMC Rotterdam.

Daarnaast heeft het EMC Rotterdam ervaring met het implanteren van LVAD's bij kinderen, hetgeen buiten de scope van dit rapport valt.

### **Key points**

- In Nederland hebben zowel het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam als het Universitair Medisch Centrum Utrecht toestemming om LVAD's te implanteren.
- Op dit moment zijn LVAD's alléén als gebruikelijke zorg aangemerkt voor de indicatie bridge-to-transplant.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar in Nederland over LVAD als bestemmingstherapie.
- Voor 2000 bleef de patiënt opgenomen in het ziekenhuis na een LVAD implantatie tot het ogenblik van harttransplantatie of overlijden. Sindsdien is het de gewoonte dat de patiënt naar huis gaat met een LVAD.
- Sinds 2006 wordt hoofdzakelijk de Heartmate II LVAD geïmplanteed.
- Voor implantatie van LVAD's als overbruggingstherapie was de 30-dagen mortaliteit 10,4%. Na 1 jaar was 17% van de patiënten overleden.
- Langere termijn overleving (>3 jaar) met LVAD ondersteuning is ondertussen mogelijk gebleken.



## 4 LITERATUUROVERZICHT MEDISCHE STUDIES

In dit deel van het rapport gaan we na wat de wetenschappelijk bewezen effectiviteit en veiligheid (complicaties) zijn van de LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen.

### 4.1 METHODOLOGIE

#### 4.1.1 UITWERKING PICO

In Tabel 9 wordt de afbakening van de medische onderzoeksvraag weergegeven wat betreft de populatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en type studie (PICOS schema).

Tabel 9: PICOS schema LVAD als bestemmingstherapie

Populatie	Patiënten met eindstadium hartfalen, NYHA klasse III/IV
Interventie	LVAD als bestemmingstherapie (“destination therapy”)
Comparator	Optimale medicamenteuze behandeling, harttransplantatie, Implanterbare cardiale resynchronisatie therapie, ander LVAD
Outcomes	Primaire uitkomsten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overleving</li> <li>• Functionele status (NYHA klasse, activiteiten dagelijks leven)</li> <li>• Kwaliteit van leven</li> </ul> Secundaire uitkomsten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatieve complicaties</li> <li>• Device-gerelateerde bijwerkingen</li> </ul>
Design	Health technology assessment reports, systematic reviews, randomized controlled trials, controlled clinical trials, cohort studies, case series, case reports

#### 4.1.2 ZOEKSTRATEGIE

In eerste instantie werden de websites van HTA instellingen doorzocht (juni 2010 met een update in januari 2011). Hiervoor werd de “Cochrane Library Health Technology Assessment” database geconsulteerd. Ook de websites van HTA instellingen werden doorzocht. Hiervoor werden de websites van de INAHTA leden (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) en NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) bezocht. De zoektocht naar relevante rapporten werd simultaan uitgevoerd met de economische systematische zoektocht. De lijst van INAHTA leden en geïdentificeerde HTA rapporten die voor “full text” evaluatie in aanmerking komen is beschikbaar in Appendix 8 (Tabel 70 en Tabel 71).

De volgende elektronische databanken werden doorzocht:

- Medline (OVID)
- EMBASE (Embase.com)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- CENTRAL (Wiley)
- CRD database: HTA database en DARE

Er werden in eerste instantie geen tijdsrestricties opgelegd. Een overzicht van de zoekstrategie inclusief zoektermen en –resultaten is in Appendix 4 terug te vinden.

Een eerste zoekactie van de elektronische databases gebeurde op 30 juni 2010. Deze zoekactie werd herhaald op 6 januari 2011.

Voor het item veiligheid werden op 16 december 2010 de volgende websites aanvullend geraadpleegd:

- Europa: European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) en <http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/market-surveillance-vigilance/eudamed/>
- US: Food and Drug Administration, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)
- UK: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
- Australië: Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, [www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm](http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm)
- Nederland: Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

Tenslotte werd ook nagegaan of er lopende klinische studies zijn (<http://www.who.int/ictpr/en/>, <http://clinicaltrials.gov/>, [www.trialscentral.org](http://www.trialscentral.org/), [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com/), <http://eudract.emea.europa.eu/>). Deze websites werden doorzocht met de zoekterm “destination” en “LVAD” (op 10 februari 2011).

---

### 4.1.3 SELECTIEPROCEDURE

Alle geïdentificeerde referenties werden beoordeeld op hun relevantie uitgaande van de PICOS schema's. Dit gebeurde in twee fasen. Eerst werd de relevantie beoordeeld op basis van titel en abstract. Van relevante artikelen werd vervolgens de full-text opgevraagd. In een tweede fase werd de relevantie van deze artikelen definitief beoordeeld op basis van de volledige tekst.

De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd:

- LVAD apparaat als interventie;
- Bestemmingstherapie als indicatie. Studies met gemengde indicaties, maar waarin de resultaten voor bestemmingstherapie duidelijk te onderscheiden zijn, werden ook geïnccludeerd. Studies waarin dit onderscheid niet mogelijk is, werden geëxcludeerd, maar ter informatie opgenomen in Tabel 63 van Appendix 5;
- Minstens één van de volgende uitkomsten: overleving, functionele status (NYHA klasse, activiteiten dagelijks leven, etc.), kwaliteit van leven, postoperatieve complicaties, device-gerelateerde bijwerkingen.

Studies met als interventie een rechterventrikel steunhart (Engels: Right Ventricular Assist Device, RVAD), een biventriculair steunhart (Engels: Biventricular Assist Devic, BiVAD), of een volledig steunhart (Engels: Total Artificial Heart, TAH) werden geëxcludeerd. Ook studies waarin de LVAD uitsluitend gebruikt wordt als BTT, BTD (Bridge to decision) of BTR werden uitgesloten.

Studies gepubliceerd in een andere taal dan Engels, Nederlands, Duits of Frans werden geëxcludeerd. Ook HTA rapporten waarvan het volledige rapport niet in één van deze talen beschikbaar is werden geëxcludeerd. HTA rapporten, systematische reviews en meta-analyses waarvan de methodologie onvoldoende (bvb. geen kwaliteitsbeoordeling, geen beschrijving van de zoekstrategie) of niet werd gerapporteerd werden eveneens uitgesloten.

Beide selectiefasen werden uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers (AV en JV). Bij discordanties in de selectie werd overleg gepleegd tussen beide onderzoekers. Over alle in- en exclusies werd een consensus bereikt.

---

### 4.1.4 NIVEAU VAN BEWIJS

Een niveau van bewijs werd toegekend aan elke vergelijking met behulp van de levels of evidence uit het EBRO handboek (Evidence Based Richtlijnontwikkeling <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>) enerzijds en GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) anderzijds, en dit op basis van de kwaliteitsbeoordeling en de resultaten van de data-extractie. Het niveau van bewijs werd toegekend op het niveau van de uitkomsten. Hierbij werd er van uitgegaan dat evidence gebaseerd op gerandomiseerde studies of systematische reviews van gerandomiseerde studies een hoge bewijskracht heeft, terwijl evidence gebaseerd op observationele studies een lage bewijskracht heeft. Meer details zijn beschikbaar in Appendix 6.

## 4.2 SELECTIERESULTATEN

### 4.2.1 HTA INSTELLINGEN

Van de initieel 29 geïdentificeerde brieven en rapporten van HTA instellingen (zie Tabel 71 in Appendix 8) voldeden de volgende aan de in- en exclusiecriteria:

- Angermayr L, Velasco GM, Busse R. Ventricular assist devices for heart failure. German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA@DIMDI); 2007.<sup>53</sup>
- Grenouilleau A, Schapiro E, Quentin F, Poullié A. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2008.<sup>54</sup>
- Medical Advisory Secretariat (MAS). Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. Systematic review. 2004. Volume 4, Number 3.<sup>55</sup>
- Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2005. 9 (45).<sup>34</sup>

Het rapport van het 'Institute for Clinical Systems Improvement' (ICSI)<sup>56</sup> werd opgevraagd bij het instituut maar is niet meer beschikbaar. Drie andere rapporten zijn enkel tegen betaling beschikbaar: het 'Blue Cross Blue Shield Association' (BCBS)<sup>57</sup> rapport (\$500) en de Hayes rapporten<sup>58, 59</sup> (resp. \$3000 en \$4000) zijn relatief duur en worden niet opgenomen in dit overzicht. Het BCBS rapport was tot drie jaar na publicatie vrij beschikbaar en wordt gerefereerd door verschillende andere auteurs. Het werd opgevraagd bij verschillende stakeholders (auteurs, onderzoekers en industrie), maar geen van de gecontacteerde personen had dit rapport gearchiveerd. Aangezien het in dit snel evoluerend domein een relatief oud rapport is werd er voor gekozen om dit rapport niet tegen betaling op te vragen.

De aanvullende search in januari 2011 leverde één extra HTA rapport op,<sup>60</sup> maar dat werd uitgesloten gezien het enkel tegen betaling beschikbaar is.

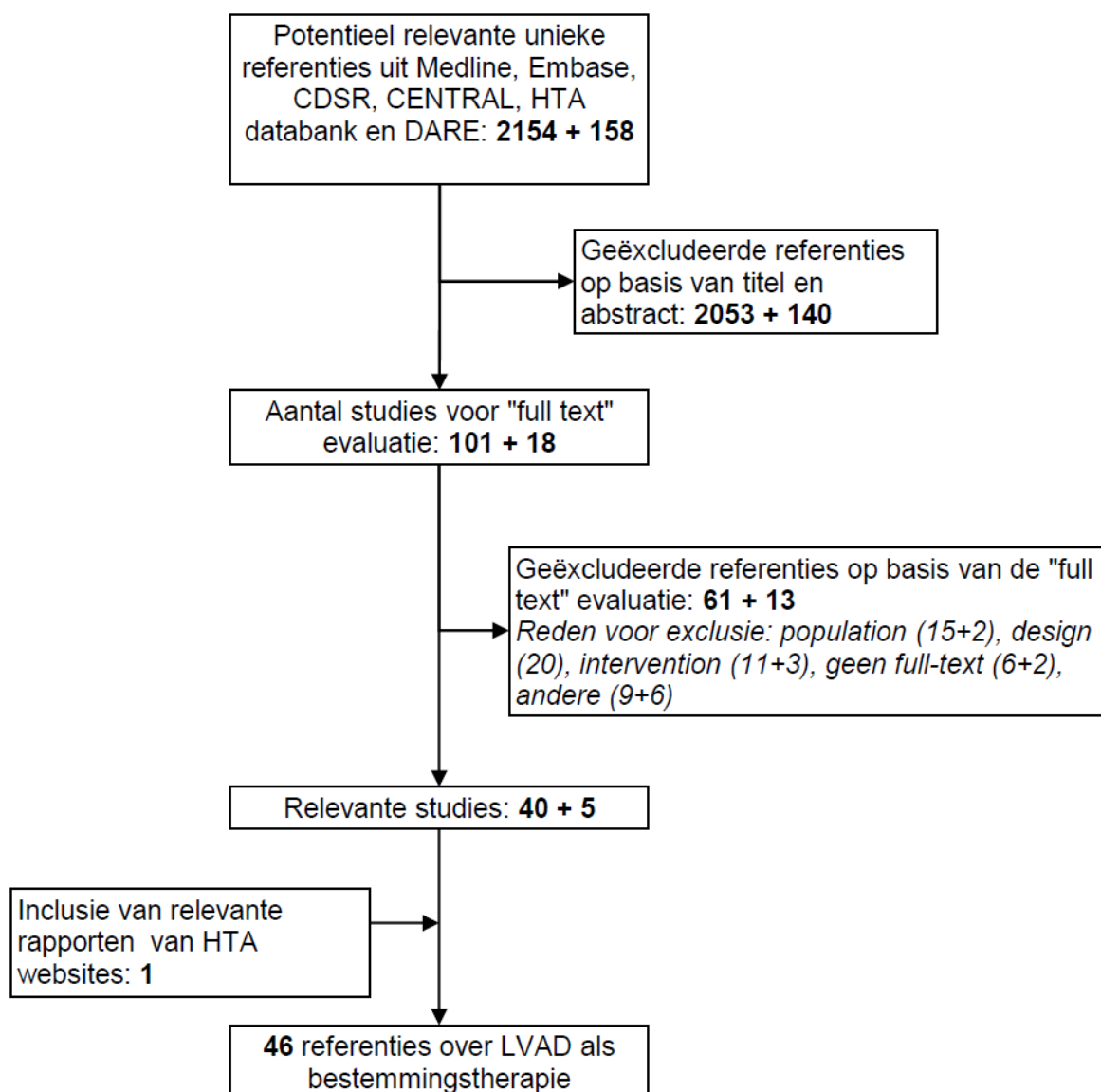
### 4.2.2 ELEKTRONISCHE DATABANKEN

De oorspronkelijke zoekstrategie in de elektronische databanken (juni 2010) leverde een totaal van 2683 referenties op. Na exclusie van 529 dubbels bleven er 2154 unieke referenties over die in aanmerking komen voor selectie (Figuur 9). Op basis van titel en abstract werden 2053 referenties uitgesloten. De overige 101 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Uiteindelijk werden 40 referenties geïnccludeerd. Hiervan werden er drie reeds als HTA rapport geïnccludeerd,<sup>34, 53, 55</sup> wat het totaal aantal verschillende geïnccludeerde referenties op 41 brengt (Tabel 10).

De aanvullende search in januari 2011 leverde een totaal van 203 nieuwe referenties op. Na exclusie van 45 dubbels bleven er 158 unieke referenties over voor evaluatie op basis van titel en abstract. Hiervan werden er 140 uitgesloten. De overige 18 referenties werden in een

tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Uiteindelijk werden 5 referenties bijkomend geïncorporeerd. In Appendix 7 wordt een overzicht gegeven van de geëxcludeerde studies met de reden voor exclusie.

Figuur 9: Identificatie en selectie van referenties uit elektronische databanken, medische literatuur LVAD als bestemmingstherapie.



Tabel 10: Overzicht van geïncorporeerde artikelen voor LVAD als bestemmingstherapie

Eerste auteur	Referentie	Titel
Alba AC <sup>10</sup>	J Card Fail 2009 15(10):874-881	Predictors of Acute Renal Dysfunction After Ventricular Assist Device Placement
Alba AC <sup>8</sup>	J Heart Lung Transplant 2009 28(8):827-33	Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation

<b>Eerste auteur</b>	<b>Referentie</b>	<b>Titel</b>
Angermayr L <sup>53</sup>	German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA@DIMDI), 2007	Ventricular assist devices for heart failure
Barbone A <sup>61</sup>	Ital Heart J 2004 5(11):876-80	Aspergillus left ventricular assist device endocarditis
Brush S <sup>62</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(12):1337-41	End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device
Clegg AJ <sup>63</sup>	Health Technol Assess 9(45):1-132	The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation
Coyle LA <sup>30</sup>	Artif Organs 2010 34(2):93-7	Destination therapy: one-year outcomes in patients with a body mass index greater than 30
Coyle LA <sup>31</sup>	ASAIO Journal 2008 54(2):172-176	Destination therapy: Safety and feasibility of national and international travel
Daneshmand MA <sup>15</sup>	Ann Thorac Surg 2010 89(4):1205-9; discussion 1210	Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant
Dembitsky WP <sup>3</sup>	Annals of Thoracic Surgery 2004 78(6):2123-9; discussion 2129-30	Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial
Deng MC <sup>9</sup>	Circulation 2001 103(2):231-237	Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Effect of patient selection on outcome
Deng MC <sup>18</sup>	J Heart Lung Transplant 2000 19(8 Suppl):S77-82	Selection and management of ventricular assist device patients: the Muenster experience
Drews T <sup>64</sup>	Eur J Heart Fail 2010 12(9):990-994	Mechanical circulatory support in patients of advanced age
El-Banayosy A <sup>17</sup>	Ann Thorac Surg 2003 75(5):1469-75	Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure
Esmore DS <sup>26</sup>	J Heart Lung Transplant 2008 27(5):479-85	Initial clinical experience with the VentrAssist left ventricular assist device: the pilot trial
Grenouilleau A <sup>54</sup>	Haute Autorité de Santé (HAS); 2008	Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique
Hernandez AF <sup>65</sup>	JAMA 2008 300(20):2398-406	Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries
Holman WL <sup>13</sup>	J Heart Lung Transplant 2004 23(12):1359-65	Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial

<b>Eerste auteur</b>	<b>Referentie</b>	<b>Titel</b>
Holman WL <sup>28</sup>	J Am Coll Surg 2009 208(5):755-61	INTERMACS: interval analysis of registry data
Holman WL <sup>66</sup>	J Heart Lung Transplant 2009 28(1):44-50	Predictors of Death and Transplant in Patients With a Mechanical Circulatory Support Device: A Multi-institutional Study
Jurmann MJ <sup>29</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2004 25(4):610-8	Permanent mechanical circulatory support in patients of advanced age
Kurien S <sup>67</sup>	Prog Transplant 2010 20(2):134-41	Ventricular assist device: saving the failing heart
Lazar RM <sup>14</sup>	Circulation 2004 109(20):2423-7	Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience
Lietz K <sup>68</sup>	Circulation 2009 2(1):3-10	Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy: analysis of the Thoratec HeartMate Registry, 1998 to 2005
Lietz K <sup>16</sup>	Circulation 2007 116(5):497-505	Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection
Long JW <sup>19</sup>	J Thorac Cardiovasc Surg 2008 135(6):1353-60	Improving outcomes with long-term "destination" therapy using left ventricular assist devices
Long JW <sup>20</sup>	Congest Heart Fail 2005 11(3):133-8	Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study
Maury P <sup>69</sup>	J Intervent Card Electrophysiol 2010 27(3):257-258	First experience of percutaneous radiofrequency ablation for atrial flutter and atrial fibrillation in a patient with Heart-Mate II left ventricular assist device
Medical Advisory Secretariat (MAS) <sup>55</sup>	2004 Volume 4, Number 3 (71)	Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis
Milano CA <sup>27</sup>	N C Med J 2006 67(2):110-5	Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure
Pae WE <sup>70</sup>	J Heart Lung Transplant 2007 26(3):219-229	Does Total Implantability Reduce Infection With the Use of a Left Ventricular Assist Device? The LionHeart Experience in Europe

<b>Eerste auteur</b>	<b>Referentie</b>	<b>Titel</b>
Pae WE <sup>21</sup>	J Heart Lung Transplant 2007 26(1):1-8	Neurologic Events With a Totally Implantable Left Ventricular Assist Device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS)
Park SJ <sup>5</sup>	J Thorac Cardiovasc Surg 2005 129(1):9-17	Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival.[Erratum appears in J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Jun;129(6):1464]
Potapov EV <sup>71</sup>	J Card Surg 2008 23(3):185-194	Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices
Richenbacher WE <sup>72</sup>	Ann Thorac Surg 2003 75(6 Suppl):S86-92	Surgical management of patients in the REMATCH trial
Rogers JG <sup>22</sup>	J Am Coll Cardiol 2007 50(8):741-7	Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial.[Reprint in Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Feb;5(2):82-3; PMID: 18073712]
Rogers JG <sup>73</sup>	J Am Coll Cardiol 2010 55(17):1826-34	Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients
Rose EA <sup>1</sup>	N Engl J Med 2001 345(20):1435-43	Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure.[Summary for patients in J Card Fail. 2002 Apr;8(2):59-60; PMID: 12016626]. [Summary for patients in J Card Fail. 2002 Apr;8(2):61-2; PMID: 12016627]
Rose EA <sup>74</sup>	Ann Thorac Surg 1999 67(3):723-30	The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
Slaughter MS <sup>2</sup>	N Engl J Med 2009 361(23):2241-51	Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device
Stepanenko A <sup>7</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(1):61-65	Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: A single-center experience
Stevenson LW <sup>6</sup>	Circulation 2004 110(8):975-81	Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure)
Tigges-Limmer K <sup>75</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(6):692-694	Suicide after ventricular assist device implantation
Topkara VK <sup>76</sup>	Ann Thorac Surg 2010 90(4):1270-7	Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era



Eerste auteur	Referentie	Titel
Westaby S <sup>25</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2010 37(2):350-6	Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery
Westaby S <sup>24</sup>	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2002 123(5):977-983	Postauricular percutaneous power delivery for permanent mechanical circulatory support

## 4.3 LITERATUURBESPREKING MEDISCHE STUDIES

### 4.3.1 HTA RAPPORTEN

Van de vier geïncludeerde HTA rapporten heeft het HAS rapport<sup>54</sup> de meest recente zoekdatum, maar het DIMDI rapport<sup>53</sup> en het rapport van Clegg et al.<sup>63</sup> hebben de meest volledige zoekstrategie gevolgd. De vier rapporten evalueerden LVAD voor zowel bridge-to-transplantation (BTT), bridge-to-recovery (BTR) als voor bestemmingstherapie (DT). HAS evalueerde eveneens het volledige kunsthart.

De vier rapporten verwijzen allen naar de REMATCH studie (zie 4.3.2) als belangrijkste bewijs van effectiviteit van LVAD als bestemmingstherapie. Telkens wordt echter gewezen op de afwezigheid van lange termijn resultaten (i.e. langer dan 2 jaar) en op de complicaties geassocieerd met LVAD therapie (vooral infectieuze, hemorrhagische en tromboembolische complicaties). In dit hoofdstuk zal niet dieper ingegaan worden op de afzonderlijke resultaten besproken in de HTA rapporten, gezien deze hieronder ook aan bod komen.

### 4.3.2 EFFECTIVITEIT

#### A) PULSATIELE LVAD'S

De zoektocht leverde een aantal artikelen op die hetzij oudere, pulsatiele types van LVAD's beschrijven, hetzij een mix van LVAD's beschrijven zonder in de resultaten oude van nieuwere, continue types te onderscheiden. Sommige van deze studies zijn dan ook minder relevant voor de huidige context, en worden daarom apart besproken. Ook de, uiteraard zeer relevante, REMATCH studie wordt hier besproken, gezien deze studie enkel een vergelijking inhoudt tussen de pulsatiele HeartMate VE en optimale medische behandeling.

#### *Overleving*

In de REMATCH studie werden 129 patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA klasse IV) en een contra-indicatie voor harttransplantatie gerandomiseerd naar bestemmingstherapie met de pulsatiele HeartMate VE LVAD (N=68) of optimale medische behandeling (N=61).<sup>1</sup> Voor de optimale medische behandeling werden richtlijnen gevolgd die opgesteld waren door een medisch comité. Hierbij werd bijzondere aandacht geschonken aan het gebruik van ACE-remmers en het stopzetten van intraveneuze toediening van inotropica. Bij aanvang van de studie bedroeg het aantal gebruikers van ACE-remmers 51% in de medisch behandelde groep versus 62% in de LVAD groep (Tabel 11). Intraveneuze inotropica werden toegediend aan 72% van de medisch behandelde patiënten versus 65% van de LVAD groep.

De gemiddelde linkerventrikel ejectiefractie bedroeg 17% in beide groepen bij aanvang van de studie.

Tabel 11: Concomitante medicatie bij aanvang van de REMATCH studie

	<b>Optimale medische behandeling</b>	<b>LVAD</b>
ACE-remmers	51%	62%
ARBs <sup>§</sup>	18%	10%
Diuretica	97%	96%
Spironolactone	39%	34%
Digoxine	85%	87%
IV inotropica	72%	65%

<sup>§</sup> ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensinereceptorblokkers. IV: intraveneus.

Volgens de meest recente analyse van de overlevingscijfers was de 1-jaarsoverleving significant beter in de LVAD-groep (52% [95%BI 40-63%] vs. 28% [17-39%]).<sup>3</sup> Na 2 jaar bleef er nog steeds een overlevingsverschil ten voordele van behandeling met een pulsatiele LVAD, zij het niet meer significant verschillend (29% [19-40%] vs. 13% [5-22%]). Een subanalyse toonde dat enkel patiënten die bij de start van de studie inotropica nodig hadden een overlevingsvoordeel hadden met LVAD (2-jaarsoverleving: LVAD 28% vs. medische behandeling 11%, p=0.0014).<sup>6</sup> Een andere subanalyse toonde dat binnen de LVAD-groep de patiënten die tijdens de tweede helft van de studie geïnccludeerd werden een significant betere 2-jaarsoverleving hadden (38% vs. 21%, p=0.03).<sup>5</sup> De belangrijkste doodsoorzaken in de LVAD-groep waren sepsis (37%), LVAD-falen (t.t.z. technisch falen van het apparaat) (19%) en cerebrovasculaire ziekte (12%). In de medisch behandelde groep was de belangrijkste doodsoorzaak linkerventrikelfalen.<sup>1</sup>

In een kleine niet-gerandomiseerde gecontroleerde studie, de INTrEPID studie, werden 55 patiënten met inotropica-afhankelijk hartfalen (NYHA klasse IV gedurende minstens 3 maanden) en een contra-indicatie voor harttransplantatie behandeld met de Novacor LVAD (N=37) of optimale medische behandeling (N=18).<sup>22</sup> De gemiddelde linkerventrikel ejectiefractie bedroeg 14.2% in de LVAD-groep en 13.2% in de medisch behandelde groep. De 1-jaarsoverleving was significant beter in de LVAD-groep (27% vs. 11%, p=0.02). De hazard ratio voor sterfte geassocieerd met LVAD-behandeling bedroeg 0.46 (95%BI 0.25-0.85). In de medisch behandelde groep stierven alle patiënten van cardiovasculaire dysfunctie (voornamelijk hartfalen), terwijl de belangrijkste doodsoorzaken in de LVAD-groep beroerte (34%) en infectie waren (24%).

Tabel 12 geeft een overzicht van de overleving met een pulsatiele LVAD zoals gerapporteerd in gecontroleerde en observationele studies. Verschillende observationele studies geven uiteenlopende overlevingscijfers voor verschillende types LVAD. Zo variëren de 2-jaars overlevingscijfers voor de HeartMate XVE tussen 31%<sup>16</sup> en 77%<sup>19</sup> (vs. 24% in de RCT van Slaughter et al.<sup>2</sup>, zie continue LVAD's p.46). Slechts 1 studie rapporteert 3-jaars overlevingscijfers, namelijk 50%.<sup>15</sup> Een duidelijke reden voor deze grote verschillen in overleving is niet voorhanden, gezien de studies gelijkaardige populaties betroffen.<sup>15, 16, 19</sup> Voor de LionHeart LVAD wordt een 2-jaarsoverleving van 22% gerapporteerd,<sup>70</sup> terwijl een

andere kleine studie (N=6) een overleving op 18 maanden van 50% rapporteert.<sup>17</sup> Andere studies waarin verschillende types LVAD gebruikt worden rapporteren een 1-jaars overleving tussen 22% en 53%.<sup>7, 29, 66</sup>

Als belangrijkste doodsoorzaken vermelden Lietz et al. sepsis (30%), multi-orgaan falen (13%), beroerte (9%), rechterventrikelfalen (8%) en LVAD-falen (8%).<sup>16</sup> Long et al. vermelden sepsis, multi-orgaan falen en LVAD-falen als belangrijkste doodsoorzaken (telkens 29%).<sup>19</sup> In de andere studies met de HeartMate (X)VE worden geen doodsoorzaken vermeld.

Tabel 12: Overlevingscijfers voor LVAD als bestemmingstherapie: pulsatiele LVAD's <sup>§</sup>

Studie	LVAD type	Overleving			
		6 maanden	12 maanden	18 maanden	24 maanden
<b>Gecontroleerde studies</b>					
Dembitsky WP <sup>3</sup>	HeartMate VE	-	52%	-	29%
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate XVE	-	55%	-	24%
Rogers JG <sup>22</sup>	Novacor	46%	27%	-	-
Drews <sup>64</sup>	Mix van pulsatiele LVAD's	-	15%	-	12%
<b>Observationele studies</b>					
Daneshmand MA <sup>15</sup>	Niet gespecificeerd ("meerderheid HeartMate XVE")	-	78%	-	-
Lietz K <sup>16</sup>	HeartMate XVE	-	56%	-	31%
Long JW <sup>19</sup>	HeartMate (X)VE	-	77%	-	77%
Long JW <sup>20</sup>	HeartMate XVE	-	61%	-	-
Milano CA <sup>27</sup>	HeartMate (89% HeartMate I)	-	60%	-	-
Ei-Banayosy A <sup>17</sup>	LionHeart	-	-	50%	-
Pae WE <sup>70</sup>	LionHeart	-	39%	-	22%
Holman WL <sup>66</sup>	Meerdere types	68%	53%	-	-
Jurmann MJ <sup>29</sup>	Meerdere types	32%	22%	-	22%
Stepanenko A <sup>7</sup>	Meerdere types	46%	39%	-	-

<sup>§</sup> Studies waarin de overleving bestudeerd wordt naargelang specifieke patiëntenkenmerken (bv. obesitas, nierinsufficiëntie, INTERMACS niveau) zijn niet opgenomen in deze tabel, maar worden besproken in de tekst<sup>8-10, 30, 65</sup>

In een grote Amerikaanse studie vergeleken Hernandez et al. de uitkomsten van LVAD-behandelde patiënten naargelang ze de LVAD kregen als eerste behandeling (N=1467) of na hartchirurgie (N=1467).<sup>65</sup> Het is onduidelijk hoeveel patiënten de LVAD als bestemmingstherapie kregen en welke types LVAD gebruikt werden, maar na 1 jaar hadden 20.7% en 3.5% van de patiënten respectievelijk een harttransplantatie ondergaan en werd in

4.9% en 9.0% van de patiënten respectievelijk het apparaat verwijderd. De 1-jaarsoverleving bedroeg 51.6% en 30.8% voor de 2 groepen respectievelijk. Van de patiënten die het hospitaal levend verlieten overleefden 64.7% en 69.4% respectievelijk na 2 jaar.

In de studie van Stepanenko et al. werd de overleving geanalyseerd van 28 patiënten behandeld met een pulsatiele LVAD als bestemmingstherapie naargelang hun preoperatieve INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) niveau.<sup>7</sup> INTERMACS is een register voor patiënten die mechanische ondersteuning kregen van de circulatie met een apparaat dat goedgekeurd werd door de FDA (Food and Drug Administration). Er worden 7 INTERMACS niveaus onderscheiden (Tabel 13). Patiënten met een INTERMACS niveau 1-3 hadden een 1-jaarsoverleving van 35% tegenover 45% voor patiënten met een INTERMACS niveau 4-5 ( $p=0.9$ ).<sup>7</sup>

Tabel 13: INTERMACS niveaus

Niveau	Omschrijving	NYHA klasse
1	Kritische cardiogene shock	IV
2	Progressieve verslechtering	IV
3	Stabiel, maar inotropica-afhankelijk	IV
4	Recidiverend gevorderd hartfalen	IV
5	Inspanningsintolerant	IV
6	Beperkte inspanningen – NYHA IIIb	III
7	Gevorderde NYHA III	III

Ook Alba et al. analyseerden de overleving van 54 patiënten behandeld met LVAD voor een eindstadium hartfalen naargelang hun INTERMACS niveau.<sup>8</sup> Patiënten met een INTERMACS niveau 1-2 hadden een significant slechtere overleving dan patiënten met een INTERMACS niveau 3-4 (HR 2.7; 95%BI 1.1-7).

Deng et al. evalueerden de risicofactoren voor overlijden in een populatie van 464 patiënten die behandeld werden met de Novacor LVAD, waarvan 12 als bestemmingstherapie.<sup>9</sup> De volgende onafhankelijke voorspellende variabelen voor sterfte na Novacor implantatie werden vastgesteld met een multivariate analyse: leeftijd > 65 jaar op moment van implantatie, hartinfarct vóór implantatie, voorafbestaand rechterventrikelfalen, acuut postcardiotomie hartfalen en sepsis met begeleidend respiratoir falen vóór implantatie. Rekening houdende met deze variabelen definieerden de auteurs een groep met een laag (t.t.z. geen enkele voorgaande risicofactor aanwezig) en een hoog risico op overlijden (t.t.z. minstens één risicofactor aanwezig). De cumulatieve overleving na 1 jaar was 60% in de laag-risico groep versus 24% in de hoog-risico groep. Na 3 jaar bedroeg de cumulatieve overleving 54% in de laag-risico groep versus 22% in de hoog-risico groep.

Alba et al. vergeleken de overleving van 24 patiënten die acute nierinsufficiëntie ontwikkelden tijdens ondersteuning met een pulsatiele LVAD met 29 patiënten die een normale nierfunctie behielden.<sup>10</sup> De overleving was significant lager in de groep die acute nierinsufficiëntie ontwikkelde (HR 8.5%; 95%BI 2-29).

Coyle et al. evalueerden de overleving van 58 patiënten met NYHA klasse IV hartfalen en contra-indicatie voor harttransplantatie naargelang hun BMI (Body Mass Index).<sup>30</sup>

Zesendertig patiënten werden behandeld met de HeartMate II LVAD, 22 patiënten met de HeartMate XVE LVAD. De 1-jaarsoverleving verschilde niet significant tussen obese (65%) en niet-obese patiënten (63%).

Lietz et al. tenslotte evalueerden de relatie tussen het LVAD volume in 68 centra en de uitkomsten van 377 patiënten die een LVAD (HeartMate I) als bestemmingstherapie ontvingen.<sup>68</sup> De 1-jaarsoverleving in laag-volume centra (1-4 vorige implantaties op de dag van chirurgie) was significant lager dan in hoog-volume centra (>9 vorige implantaties op de dag van chirurgie) (47.8% vs. 67.4%,  $p=0.009$ ).

### Functionele status

In de REMATCH studie waren na 1 jaar significant meer LVAD-behandelde patiënten in NYHA klasse I-II dan medisch behandelde patiënten (71% vs. 17%,  $p=0.0017$ ) (Tabel 14).<sup>5</sup> De mediane hospitalisatieduur bedroeg 29 dagen in de LVAD-groep.<sup>72</sup>

In de INTrEPID studie toonde geen enkele medisch behandelde patiënt een verbetering in NYHA klasse, terwijl 85% van de LVAD-behandelde patiënten NYHA klasse I-II had bij de laatste meting.<sup>22</sup>

Zoals hoger vermeld evalueerden Coyle et al. de uitkomsten van 58 patiënten met NYHA klasse IV hartfalen en contra-indicatie voor harttransplantatie naargelang hun BMI.<sup>30</sup> Na 1 jaar bedroeg de gemiddelde NYHA klasse 1.2 voor de niet-obese patiënten en 1.6 voor de obese patiënten ( $p>0.05$ ).

Tabel 14: Functionele status na LVAD als bestemmingstherapie: pulsatiele LVAD's

Studie	LVAD type	NYHA-klasse I-II		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Park SJ <sup>5</sup>	HeartMate VE	0%	71%	-
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate XVE	0%	61%	(100%) <sup>#</sup>
Studie	LVAD type	6-minuten wandeltest (meter)		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate XVE	172	306	(277) <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Cijfers gebaseerd op 1 patiënt.

### Levenskwaliteit

In de REMATCH studie verbeterde de levenskwaliteit (gemeten met de SF-36, *Beck Depression Inventory* en *Minnesota Living with Heart Failure* score) in de loop van de studie significant in de LVAD-groep, met blijvend significante resultaten na 2 jaar (Tabel 15).<sup>3</sup> Het verschil in punten op de *Minnesota Living with Heart Failure* schaal bedroeg na 1 jaar 11 punten tussen de LVAD-behandelde en medisch behandelde groep, terwijl de baseline score vergelijkbaar was.<sup>5</sup>

In de INTrEPID studie verbeterde de levenskwaliteit (gemeten met de SF-36 en *Minnesota Living with Heart Failure* score) in de LVAD-groep (geen cijfers gerapporteerd in het artikel).

Tabel 15: Levenskwaliteit na LVAD als bestemmingstherapie: pulsatiele LVAD's

Studie	LVAD type	Minnesota Living With Heart Failure <sup>a</sup>		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Dembitsky WP <sup>3</sup>	HeartMate VE	75	42	41
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate XVE	76	44	(61) <sup>#</sup>
Studie	LVAD type	Beck Depression Inventory <sup>b</sup>		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Rose EA <sup>1</sup>	HeartMate VE	19	8	-
Studie	LVAD type	Kansas City Cardiomyopathy overall summary <sup>c</sup> score		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate XVE	27	59	(33) <sup>#</sup>
Studie	LVAD type	SF-36 Physical function <sup>d</sup>		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Rose EA <sup>1</sup>	HeartMate VE	19	46	-
Studie	LVAD type	SF-36 Emotional role		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Rose EA <sup>1</sup>	HeartMate VE	33	64	-

<sup>#</sup> Cijfers gebaseerd op 1 patiënt.

a: The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire contains 21 questions regarding patients' perception of the effects of heart failure on their daily lives. Each question is rated on a scale of 0 to 5, producing a total score between 0 and 105. The higher the score, the worse the quality of life.<sup>1</sup>

b: The Beck Depression Inventory assesses the severity of depression. Scores of 0 to 9 are considered to be normal, scores of 10 to 18 indicate mild-to-moderate depression, scores of 19 to 29 indicate moderate-to-severe depression, and scores of 30 to 64 indicate severe depression.<sup>1</sup>

c: The KCCQ quantifies physical function, symptom (frequency, severity, and recent change), social function, self-efficacy, and knowledge, and quality of life. An overall summary score (OSS) is derived by combining scores in each domain. A clinical summary score (CSS) is derived by combining the physical function and symptoms scores. For both KCCQ summary scores, a higher value represents a better quality of life.<sup>73</sup>

d: The SF-36 includes one multi-item scale measuring eight health-related aspects: physical function, social function, physical role, emotional role, mental health, energy, pain, and general health perceptions. The score for each of the eight health concepts ranges from 0 (worst) to 100 (best).<sup>1</sup>

### **Key points**

- **Wat betreft de pulsatieve LVAD's bestaat de meeste ervaring met de HeartMate (X)VE. Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie gaat behandeling met de HeartMate VE gepaard met een significant overlevingsvoordeel na 1 jaar, maar niet meer na 2 jaar (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).**
- **Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie gaat behandeling met de HeartMate VE gepaard met een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).**
- **Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie gaat behandeling met de HeartMate VE gepaard met een significante verbetering van de levenskwaliteit die voor één instrument (Minnesota Living With Heart Failure) aanhoudt tot 2 jaar na implantatie (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).**

## B) CONTINUE LVAD'S

### Overleving

Slaughter et al. randomiseerden 200 patiënten met gevorderd hartfalen (NYHA klasse IIIB-IV) en contra-indicatie voor harttransplantatie naar bestemmingstherapie met de continue HeartMate II LVAD (N=134) en de pulsatiele HeartMate XVE (N=66) (de zogenaamde HeartMate II Destination Therapy Trial).<sup>2</sup> De gemiddelde linkerventrikel ejectiefractie bedroeg ongeveer 17% in beide groepen. In de pulsatiele groep werden significant meer mannen geïnccludeerd (92% vs. 81%,  $p=0.04$ ). Het primaire samengestelde eindpunt van overleving vrij van invaliderende beroerte en heringreep voor herstel of vervanging van het apparaat werd na 2 jaar bereikt bij meer HeartMate II patiënten dan HeartMate XVE patiënten (46% vs. 11%; HR 0.38 [95%BI 0.27-0.54],  $p<0.001$ ). De overleving was significant beter in de HeartMate II groep (RR 0.54 [95%BI 0.34-0.86];  $p=0.008$ ), met een 2-jaarsoverleving van 58% (vs. 24% in de HeartMate XVE groep). De 2-jaars overleving van de HeartMate XVE groep kwam goed overeen met die gerapporteerd in de REMATCH studie (29%, Tabel 12).<sup>3</sup> De belangrijkste doodsoorzaken in de HeartMate II groep waren hersenbloeding (9%), rechterventrikelfalen (5%), sepsis (4%) en LVAD-falen (4%). In de HeartMate XVE groep waren de belangrijkste doodsoorzaken hersenbloeding (10%), rechterventrikelfalen (8%), multi-orgaan falen (7%) en ischemische beroerte (5%).

In een niet-gerandomiseerde retrospectieve studie werden de uitkomsten vergeleken van 64 patiënten behandeld met een pulsatiele LVAD en 110 patiënten behandeld met een niet-pulsatiele LVAD.<sup>64</sup> De 2-jaarsoverleving bedroeg 12% in de pulsatiele groep vs. 26% in de niet-pulsatiele groep ( $p=0.0017$ ). De belangrijkste doodsoorzaken waren multi-orgaan falen en infectie.

Voor de Jarvik 2000 rapporteert Westaby et al. 2-jaars overlevingscijfers van 52% in 46 patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie (Tabel 16).<sup>25</sup> De belangrijkste vroege doodsoorzaken (binnen het jaar) waren sepsis met multi-orgaan falen (N=4), CVA (Cerebrovasculaire accidenten) (N=4) en hartfalen (N=2). In een kleine serie van 4 patiënten behandeld met de Jarvik 2000 stierf 1 patiënt na 3 maanden ten gevolge van rechterhartfalen.<sup>23, 24</sup> In een andere kleine serie van 4 patiënten behandeld met de VentrAssist als bestemmingstherapie stierven 2 patiënten binnen het jaar.<sup>26</sup>

Tabel 16: Overlevingscijfers voor LVAD als bestemmingstherapie: continue LVAD's

Studie	LVAD type	Overleving		
		12 maanden	24 maanden	36 maanden
<b>Gecontroleerde studies</b>				
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate II	68%	58%	-
Drews 2010 <sup>64</sup>	Mix van niet-pulsatiele LVAD's	36%	26%	-
<b>Observationele studies</b>				
Westaby S <sup>25</sup>	Jarvik 2000	-	52%	-
Esmore DS <sup>26</sup>	VentrAssist	50%	25%	25%



### Functionele status

In de studie van Slaughter et al.<sup>2</sup> werden in beide behandelgroepen significante verbeteringen waargenomen in functionele status, hoewel de verschillen tussen beide groepen onderling niet statistisch significant waren (Tabel 17). Na 1 jaar bedroeg het percentage patiënten met NYHA klasse I-II 76% in de HeartMate II groep en 61% in de HeartMate XVE groep ( $p=0.22$ ).<sup>2</sup> Ook de 6-minuten wandeltest verbeterde significant in beide groepen (baseline: HeartMate II 182 meter vs. HeartMate XVE 172 meter; na 12 maanden: 318 vs. 306 meter,  $p=0.62$ ).

Slechts een beperkt aantal observationele studies rapporteerde cijfers over de functionele status na implantatie van een continue LVAD als bestemmingstherapie (Tabel 17). Rogers et al.<sup>73</sup> combineerden de gegevens van 2 studies met de HeartMate II, waaronder de studie Slaughter et al.<sup>2</sup> (134 patiënten behandeld met HeartMate II als bestemmingstherapie). In totaal werden 374 patiënten met eindstadium hartfalen geëvalueerd die de HeartMate II kregen als bestemmingstherapie. Het is echter onduidelijk hoe de auteurs aan deze populatie komen, gezien de tweede studie enkel patiënten betrof die wachtten op een harttransplantatie.<sup>77</sup> Na 2 jaar had ongeveer 80% van de patiënten NYHA klasse I-II.<sup>73</sup> De 6-minuten wandeltest verbeterde significant van 204 meter bij de start van de studie tot 360 meter na 2 jaar.

Westaby et al. evalueerden 4 patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA klasse IV) en een contra-indicatie voor harttransplantatie die behandeld werden met de Jarvik 2000 LVAD.<sup>24</sup> De 3 patiënten die overleefden hadden NYHA klasse I-II na een follow-up tussen 9 en 20 maanden.

Tabel 17: Functionele status na LVAD als bestemmingstherapie: continue LVAD's

Studie	LVAD type	NYHA-klasse I-II		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate II	0%	77%	80%
Rogers JG <sup>73</sup>	HeartMate II	0%	± 80%	± 80%
Studie	LVAD type	6-minuten wandeltest (meter)		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate II	182	318	372
Rogers JG <sup>73</sup>	HeartMate II	204	-	360

### Levenskwaliteit

Slaughter et al.<sup>2</sup> stelden duidelijke verbeteringen in levenskwaliteit vast in patiënten behandeld met de HeartMate II of de HeartMate XVE. Op de *Minnesota Living with Heart Failure* schaal was er een significante verbetering in de beide behandelgroepen (Tabel 18). De verbeteringen in de HeartMate XVE groep waren gelijkaardig aan die gerapporteerd in de REMATCH studie.<sup>3</sup> De score na 12 maanden was significant beter in de HeartMate II groep (baseline: HeartMate II 75 vs. HeartMate XVE 76; na 12 maanden: 34 vs. 44,  $p=0.03$ ). Ook op de *Kansas City Cardiomyopathy* vragenlijst was er een significante verbetering in beide behandelgroepen, maar onderling was er net geen significant verschil na 12 maanden ( $p=0.06$ ).

Gegevens over de levenskwaliteit na implantatie van een continue LVAD als bestemmingstherapie zijn schaars in de observationele studies (Tabel 18). In de gecombineerde analyse van Rogers et al.<sup>73</sup> werd een significante verbetering vastgesteld op de *Minnesota Living With Heart Failure* vragenlijst tot 24 maanden na implantatie van de HeartMate II (mediane verbetering van 42 punten of 55% ten opzichte van baseline, omgerekend 76 punten). Ook op de *Kansas City Cardiomyopathy* score werd een significante verbetering gezien tot 24 maanden na implantatie (mediane verbetering van 41 punten of 178% ten opzichte van baseline, omgerekend 23 punten). Deze cijfers komen goed overeen met die gerapporteerd door Slaughter et al.<sup>2</sup>

Westaby et al.<sup>24</sup> rapporteerden ook cijfers over de levenskwaliteit bij 4 patiënten behandeld met de Jarvik 2000. Bij inclusie bedroeg de gemiddelde score op de *Minnesota Living With Heart Failure* vragenlijst 84 (vier patiënten), bij de laatste evaluatie was de gemiddelde score verbeterd tot 36 (drie patiënten).

Tabel 18: Levenskwaliteit na LVAD als bestemmingstherapie: continue LVAD's

Studie	LVAD type	Minnesota Living With Heart Failure		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate II	75	34	30
Rogers JG <sup>73</sup>	HeartMate II	76	35	34
Studie	LVAD type	Kansas City Cardiomyopathy		
		Baseline	12 maanden	24 maanden
Slaughter MS <sup>2</sup>	HeartMate II	27	66	70
Rogers JG <sup>73</sup>	HeartMate II	23	65	64

### **Key points**

- Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie leidt behandeling met een continue LVAD (type HeartMate II) tot een significant betere 2-jaars overleving dan een pulsatiele LVAD (type HeartMate VE) (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).
- Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie gaat behandeling met een continue LVAD (type HeartMate II) gepaard met een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar die minstens even goed is als met een pulsatiele LVAD (type HeartMate VE) (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).
- Bij patiënten met eindstadium hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie gaat behandeling met een continue LVAD (type HeartMate II) gepaard met een significante verbetering van de levenskwaliteit (gemeten met de Minnesota Living With Heart Failure en Kansas City Cardiomyopathy vragenlijsten) die aanhoudt tot 2 jaar na implantatie en die significant beter is dan met een pulsatiele LVAD (type HeartMate VE) (*EBRO niveau van bewijskracht A2; GRADE niveau: hoog*).

### 4.3.3 VEILIGHEID

Voor de rapportage van de neveneffecten en ernstige incidenten baseren wij ons op de volgende informatiebronnen: 1. De gecontroleerde studies en observationele studies die voor de effectiviteit van de interventie werden geïdentificeerd. 2. Meldingen van eventuele veiligheidsproblemen aan bevoegde instanties.

Voor het beoordelen van de veiligheid of neveneffecten van een interventie zijn observationele studies een belangrijke bron van informatie. Immers, gerandomiseerde studies zullen typisch enkel die neveneffecten oppikken die relatief frequent zijn (> 1/200 patiënt jaren), die vrij vroeg na de behandeling optreden (1-2 jaren), in het protocol werden opgenomen en voorkomen in de geselecteerde populaties die RCT's doorgaans includeren.<sup>78, 79</sup> Observationele studies zijn dus een belangrijke aanvulling indien het gaat om grote patiënten aantallen, een lange follow-up, exhaustieve en gestructureerde rapportering van neveneffecten en het includeren van 'echte' populaties, namelijk die patiënten die ook in de normale klinische setting de interventie zouden krijgen.

Echter, de observationele studies die in dit literatuuroverzicht werden geïdentificeerd, voldoen zelden aan deze criteria. De meeste studies includeerden kleinere patiënten aantallen dan de beschikbare RCT's, hebben een korte follow-up duur indien deze al gerapporteerd werd en rapporteren neveneffecten op een niet-gestructureerde manier.

Naast informatie uit de RCT's en gecontroleerde studies rapporteren we hier dan ook enkel die studies die minstens evenveel of meer patiënten includeren dan de beschikbare RCT's (de REMATCH trial includeerde 68 patiënten in de LVAD arm), en een minimum follow-up duur van 3 jaar hebben.

#### A) WETENSCHAPPELIJK BEWIJS

De drie geïdentificeerde gecontroleerde studies rapporteren alle 3 informatie over de veiligheid en/of neveneffecten van de interventie.

Van de 25 beschikbare observationele studies zijn er 5 die geen nuttige informatie over veiligheid aanleveren: Lietz 2009,<sup>68</sup> Holman 2009<sup>66</sup> en Potapov<sup>71</sup> rapporteren enkel cijfers over overleving. Rogers rapporteert enkel cijfers over gewenste effecten, niet over veiligheid en neveneffecten.<sup>73</sup> De studie van Hernandez includeerde alle patiënten met een LVAD ongeacht de indicatie – dus ook bridge to transplant en bridge to recovery.<sup>65</sup> De studie rapporteert enkel overleving en verwijdering van het apparaat. Voor deze laatste is de reden niet gespecificeerd, welke dus ook het resultaat kan zijn van het ondergaan van een harttransplantatie of het verbeteren van de hartfunctie. Andere uitkomsten in verband met de veiligheid werden niet gerapporteerd. Van de resterende 20 studies zijn er 16 die minder dan 68 patiënten includeerden en dus hieronder als case report zullen besproken worden.

De bijkomende zoektocht naar meldingen van eventuele veiligheidsproblemen leverde aanvullend nog 4 relevante meldingen op, waarvan 3 in verband met de HeartMate II en 1 over de HeartWare. Deze worden besproken bij de case reports van de continue apparaten.

## B) PULSATIELE LVAD

### *Gecontroleerde studies*

Wat betreft de pulsatiele LVAD is er slechts 1 RCT beschikbaar die vergelijkt met medische behandeling, namelijk de REMATCH trial. De andere RCT van Slaughter vergelijkt een pulsatiele LVAD met een continu LVAD en de gecontroleerde maar niet gerandomiseerde studie van Rogers vergelijkt een continu LVAD met medische behandeling.

In de REMATCH trial hadden patiënten met een LVAD een relatief risico van 2.35 (95%BI 1.86-2.95) voor een ernstig incident in vergelijking met medisch behandelde patiënten. Deze analyse werd uitgevoerd drie jaar na de start van de studie (mediane follow-up duur niet gerapporteerd).<sup>1</sup>

Vijf jaar na de start van de studie (mediane follow-up duur niet gerapporteerd) waren er 0.77 apparaat malfuncties/patiëntenjaar, 0.41 perioperatieve bloedingen/patiëntenjaar en 0.35 infecties/patiëntenjaar.<sup>3</sup> Vijf jaar na de start van de studie werd het apparaat 29 keer vervangen (bij 23 patiënten). De kans om vrij te blijven van vervanging op 2 jaar was 39%.<sup>3</sup>

De rate ratio voor sepsis is 2.03 (95%BI 1.03-4.17) in vergelijking met medisch behandelde patiënten.<sup>1</sup> Na 1 jaar was 58% van de patiënten vrij van sepsis, na 2 jaar 48%.<sup>13</sup> Risicofactoren voor sepsis waren het ziekenhuis waarin de patiënt werd opgenomen (OR 2.97, 95%BI 1.3-7.0) en de aanwezigheid van voorafbestaande nierziekte (OR 2.41, 95%BI 1.0-5.6).

Neurologische incidenten zijn meer frequent bij LVAD dan bij medische behandeling: risk ratio 4,35 (95% CI 1,31-14,50).<sup>1</sup> Het risico op een CVA was 0,19/patiënt/jaar, gemiddeld interval tussen implantatie en eerste CVA is 221.8 dagen. In eenvoudige, niet-multivariate analyses werd geen verband gevonden tussen het optreden van een CVA na LVAD implantatie en het vroeger reeds doormaken van een CVA, leeftijd of sepsis.<sup>14</sup>

### *Observationele studies*

Daneshmand<sup>15</sup> vergelijkt 60 patiënten met een LVAD met 93 patiënten die toch een harttransplantatie kregen hoewel ze niet voldeden aan de standaard criteria. In deze studie maakten 47% van de LVAD patiënten en 30% van de HTX patiënten een sepsis door ( $p > 0.05$ ). Er waren wel significant meer LVAD patiënten met een postoperatieve wondinfectie dan HTX patiënten (17% vs. 5%,  $p = 0.04$ ). Anderzijds waren er meer HTX patiënten met nierfalen (38% vs. 20%,  $p = 0.04$ ). Bij de LVAD patiënten waren er 35% lijn en pocket pomp infecties.

Deng<sup>9</sup> rapporteert 2 jaar follow-up voor complicaties bij 464 patiënten waarvan 12 als bestemmingstherapie. Helaas worden de complicaties enkel gerapporteerd in een figuur zonder concrete cijfers. Hieruit kan afgeleid worden dat het risico op ernstige incidenten het hoogste is in de eerste maand postoperatief. In de daaropvolgende maanden daalt het risico snel (Tabel 20).

Tenslotte rapporteert Lietz<sup>16</sup> het percentage patiënten dat het apparaat moest laten vervangen of overleed als gevolg van falen van het apparaat (280 patiënten met een bestemmings LVAD type HeartMate XVE): 17.9% na 1 jaar en 72.9% na 2 jaar.

Tabel 19: Ernstige incidenten per patiënten jaar, LVAD als bestemmingstherapie

Events/patiënten jaar	Bloeding	Neurologische dysfunctie*	Infecties				Apparaat falen	Rechter hartfalen	Arrytmie	Nierfalen	Leverfalen
			Pocket, driveline	Pomp infectie	Sepsis, endocarditis	Locale infectie					
<b>Pulsatiele pompen</b>											
REMATCH RCT 68 LVAD's	0,60 (niet-device gerelateerd) 0,41 (peri-operatief)	0,44 0,23 permanent 0,19 CVA	0,36		0,53	0,33	0,77 (malfunctie)	0,16	0,23		
Long 2008 Case series 23 LVAD's	0,09 (peri-operatief)	0,44	0,44	0,00	0,13	0,13	0,22	0,09	0,04	0,22	0,00
Long 2005 Case series 42 LVAD's hoog-volume centra	0,38 0,15 (peri-operatief)	0,15	0,04	0,00	0,19	0,45	0,04	0,08	0,30	0,00	0,00
Pae 2007a/b Case series 23 LVAD's		1,37 0,91 transient, 0,46 permanent	0,32	0,00	0,32	0,64					
<b>Pulsatiele en continue pompen</b>											
Slaughter	Continu	1,66 (transfusie vereisend) 0,23 (ingreep vereisend)	0,13 (CVA)	0,48**	0,39**		0,06**	0,14 (inotropica vereisend) 0,02 (RVAD vereisend)	0,69	0,10	0,01
	Pulsatieel	2,45 (transfusie vereisend) 0,29 (ingreep vereisend)	0,22 (CVA)	0,90**	1,11**		0,51**	0,46 (inotropica vereisend) 0,07 (RVAD vereisend)	1,31	0,34	0,00
Jurmann		0,64 (CVA) 0,39 LionHeart 1,28 Micromed Debakey					0,32				

\* Permanente neurologische dysfunctie wordt wisselend gedefinieerd, maar omvat naast CVA ook hersenabcessen, neurodegeneratieve aandoeningen enz.

\*\* Significant verschil tussen continue en pulsatiele pompen.

Tabel 20: Incidenten per patiënt volgens postoperatieve periode, LVAD als bestemmingstherapie

		Bloeding	CVA	Pocket infectie	Pomp infectie	Sepsis	Rechter hartfalen	Nierfalen
Deng 2001 Observationeel	0-1 maand	0,28	0,08	0,08	0,14	0,12	0,13	0,13
464 LVAD's	1-3 maand	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,01	0,02
	3-6 maand	0,02	0,02	0,04		0,03	0,01	-
	>6 maand	0,01	0,01	0,01		0,02	<0,01	-

### Case series en reports

El-Banayosy<sup>17</sup>: 6 patiënten met DT LVAD, type LionHeart. Hierbij traden 3 episodes van haemolysis, 3 bloedingen, 2 arrhythmieën, 1 heringreep voor bloeding, 1 tamponade, 1 gastro-intestinale ischemie, 1 outflow graft kink, 1 lage output van de pomp, 1 CVA, 1 vervanging van de controller. Er waren geen systemische infecties.

Deng 2000<sup>18</sup> includeerde 41 patiënten waarvan 2 als DT, LVAD types Novacor, TCI HeartMate, Medos: 20 patiënten (48,8%) hadden een neurologische, niet-fatale complicatie, verder niet gespecificeerd.

Long 2008<sup>19</sup> rapporteert 23 patiënten die een HeartMate (87% HeartMate XVE) als DT LVAD ingeplant kregen. Het totale risico op een incident was 3,9 events/patiënten jaar, waarvan sepsis 0,13 events/patiënten jaar, neurologische dysfunctie 0,44 events/patiënten jaar, perioperatieve bloeding 0,09 events/patiënten jaar en LVAD malfunctie 0,22 events/patiënten jaar.

Long 2005<sup>20</sup> analyseerde 42 patiënten die behandeld werden in één van de 4 centra met het hoogste volume met een DT LVAD type HeartMate XVE. Het risico op neurologische dysfunctie was 0,15 events/patiënten jaar, sepsis 0,19, nierfalen 0,00, leverfalen 0,04, perioperatieve bloeding 0,15, gelocaliseerde infectie 0,45, percutane, pocket infectie 0,04, pomp infectie 0,00, rechter hartfalen 0,08, bloeding 0,38, thromboembolie 0,00, cardiaal arrest 0,00, arrhythmie 0,30, psychiatrische episode 0,08, myocard infarct 0,00, syncope 0,00, apparaat falen 0,04, vermoeden apparaat falen 0,04.

Pae 2007a/b<sup>21, 70</sup> includeerde 23 patiënten, DT LVAD type Lionheart. Het risico op neurologische events was 1,37/patiënten jaar, waarvan transiente events 0,91 en permanente events 0,46. Het risico was het hoogste de eerste 30 dagen postoperatief. Infecties traden op bij 74% van de patiënten (28 events), waarvan 7 sepsis episodes bij 7 patiënten (in 5 gevallen oorzaak overlijden), 5 episodes van sepsis waren niet-device gerelateerd. Na 1 jaar was 70% vrij van sepsis, na 2 jaar 62%.



## C) CONTINUE LVAD

### *Gecontroleerde studies*

De studie van Rogers et al.,<sup>22</sup> een gecontroleerde maar niet gerandomiseerde studie, rapporteert significant meer bloedingen ( $p=0.008$ ) en significant meer CVA en TIA (transient ischemic attack) (62%, 95%BI 45-78 vs. 11%, 95%BI 1.4-35%) in de LVAD groep dan in de medisch behandelde groep. Uitgedrukt in aantal events per maand follow-up waren er significant meer bloedingen, CVA en infecties in de LVAD groep, en significant meer cardiovasculaire en renale dysfunctie in de medisch behandelde groep. Het risico op CVA is het hoogste in de in de eerste maand na implantatie. CVA was ook verantwoordelijk voor 10 van de 29 overlijdens in de LVAD groep ten opzichte van geen enkel van de 17 overlijdens in de medisch behandelde groep (alle door cardiale dysfunctie). Daarnaast waren er in de LVAD ook 7 overlijdens als gevolg van infectie.

### *Case series en reports*

Westaby (2002).<sup>23, 24</sup> 4 patiënten met DT LVAD, type Jarvik 2000: bij 1 patiënt traden er 3 episodes van verlengde onderbreking van de stroomtoevoer op, er was 1 patiënt met een TIA en 1 overlijden omwille van rechter hartfalen.

Westaby (2010)<sup>25</sup> rapporteert ook 46 patiënten met DT LVAD type Jarvik 2000. Behalve het aantal apparaten dat werd vervangen (N=2) worden geen neveneffecten of events gerapporteerd.

Esmore<sup>26</sup> includeerde 9 patiënten waarvan 4 als DT, LVAD type VentrAssist: er traden 7 infecties bij 4 patiënten op, 2 postoperatieve bloedingen, 5 gastrointestinale complicaties bij 3 patiënten (colon bloeding, maagerosie met anemie als gevolg, intra-abdominale sepsis door diverticulitis, dunnedarmobstructie, mesenteriele ischemie), en 3 neurologische events bij 2 patiënten (frontoparietale bloeding, CVA).

Milano<sup>27</sup> rapporteert 18 patiënten met DT LVAD type HeartMate (89% HeartMate I). Er waren geen majeure infecties en 5,5% van de patiënten kreeg een CVA tijdens de eerste maand postoperatief. Na 1 jaar was de incidentie van CVA 16.5%, majeure device infectie 5,5% en was het apparaat vervangen in 16.5% van de gevallen.

Stepanenko<sup>7</sup> includeerde 28 patiënten, DT LVAD types BerlinHeart EXCOR, Berlin Heart INCOR, HeartMate II, DuraHeart, Jarvik 2000. Bij de overleden patiënten (N=15) deden er zich 5 bloedingen voor waarvoor chirurgische ingreep, 4 rechter hartfalen, 6 multipel orgaanfalen, 1 acute peritonitis, 1 pomp disconnectie, 3 CVA. Bij de overlevende patiënten waren er 8 CVA's en 1 beenamputatie als gevolg van een progressieve perifere arteriele aandoening.

Meldingen via MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency): voor de HeartMate II en HeartWare waren er meldingen in verband met de controllers die vervangen moesten worden, voor de HeartMate II en XVE was er ook een melding over het loskomen van een verbinding met de batterij (<http://www.mhra.gov.uk/index.htm>).

## D) STUDIES MET ZOWEL PULSATIELE ALS CONTINUE LVAD

### *Gecontroleerde studies*

De RCT van Slaughter et al.<sup>2</sup> vergeleek een pulsatieel LVAD met een continu en vond een significant verschil in LVAD gerelateerde infecties (36% vs. 35%, incidentie 0,90 events/jaar vs 0,48 events/jaar,  $p=0.01$ ), sepsis (44% vs. 36%, incidentie 1,11 events/jaar vs 0,39 events/jaar,  $p<0.001$ ), vervanging van de pomp (34% vs. 9%, incidentie 0,51 events/jaar vs 0,06 events/jaar,  $p<0.001$ ) en heropname (96% vs. 94%, incidentie 4,25 events/jaar vs 2,64 events/jaar,  $p=0.02$ ) ten voordele van de continue flow apparaten. Er werd geen verschil gevonden in het aantal CVA's (14% vs. 18%, incidentie 0,22 events/jaar vs 0,13 events/jaar,  $p=0.21$ ).

### *Observationele studies*

Holman<sup>28</sup> includeerde 577 patiënten waarvan 90 als DT. De gebruikte LVAD types zijn AbioCor total artificial heart, HeartMate IP, VE en XVE, MicroMed DeBakey, Novacor, SynCardia, Thoratec IVAD en PVAD. Bloedingen waren het meest frequent: 537 bloedingen bij 201 patiënten, gevolgd door 479 infecties (N=193), 165 episodes van respiratoir falen (N=114) en 119 neurologische dysfuncties (N=87). Daarbij waren er de volgende cardiovasculaire events: 149 episodes van arrytmie (N=89), 119 episodes van hypertensie (N=76), 52 pericardiale drainages (N=41), 37 episodes van rechter hartfalen (N=35), 33 veneuze thrombosen (N=28), 24 episodes van hemolyse (N=18), 14 arteriele non-CNS thrombosen (N=12), 2 myocard infarcten (N=2). Er waren 81 apparaat malfuncties (N=62), 110 episodes van gestoorde nierfunctie (N=83), 64 episodes van gestoorde leverfunctie (N=47), 9 wondloslatingen (N=7), 60 psychiatrische episodes (N=47), en 281 andere events, niet verder gespecificeerd (N=155).

### *Case series en reports*

Jurmann.<sup>29</sup> 27 patiënten met DT LVAD van type MicroMed DeBakey, Berlin Heart, LionHeart, Novacor. Bij 6 patiënten werd de LVAD vervangen, er waren 4 episodes van LVAD falen en 8 CVA's.

Alba:<sup>10</sup> 53 patiënten, LVAD types AbioMed, Thoratec, Novacor, VE HeartMate, HeartMate II: patiënten die acuut nierfalen ontwikkelden na de LVAD implant, hadden significant meer infecties (50% vs. 17%), meer leverproblemen (58% vs. 17%), ventriculaire arrytmie (42% vs. 14%), en rechter hartfalen (73% vs. 30%). Acuut nierfalen werd gedefinieerd als risico op renale disfunctie, nierletsel, falen nierfunctie, verlies nierfunctie, eindstadium nierfalen. Dezelfde auteurs publiceerden ook een analyse uitgesplitst per Intermacs niveau (54 patiënten):<sup>8</sup> patiënten met Intermacs niveau 1-2 hebben meer kans op leverproblemen (39% vs. 11%; OR 4.3, 95%BI 1.15-25) dan patiënten met Intermacs niveau 3-4. Anderzijds hebben patiënten met Intermacs niveau 3-4 meer kans op infecties (driveline infecties, pneumonie en systemische infecties): 47% vs. 17%; OR 4.3, 95%BI 1.1-16) Overige uitkomsten waren niet significant verschillend voor patiënten met Intermacs niveau 1-2 in vergelijking met niveau 3-4: bloeding van >1 liter in de eerste 6u na in de ingreep (63% vs. 48%), renale disfunctie (50% vs. 40%), en rechter hartfalen (54% vs. 48%).

Coyle (2010)<sup>30</sup> includeerde 58 patiënten, DT LVAD types HeartMate II en HeartMate XVE: van die patiënten die minstens 365 dagen postoperatief nog in leven waren, hadden er 7% een neurologisch incident, 12% een heringreep o.w.v. postoperatieve bloeding en 17% een pocket infectie.

Coyle (2008)<sup>31</sup> rapporteert 15 patiënten welke een reis van minstens 200 mijl ondernamen, LVAD types HeartMate II en HeartMate XVE: 5 complicaties: 1 trauma aan de driveline uitgang, 1 dehydratie, 1 conflict met de vliegmaatschappij o.w.v. nodige handbagage, 1 uitgestelde terugkeer naar de VS o.w.v. visaproblemen, 1 end-of-life device alarm waarvoor opname in lokaal VAD centrum.

### **Key points**

- **De kwaliteit van de studies over de veiligheid van LVAD's is zwak.**
- **Implantatie van een LVAD geeft aanleiding tot meer incidenten dan medische behandeling. De meest frequente incidenten zijn bloedingen, infecties en CVA. Bloedingen hebben een incidentie van ongeveer 0,4/patiënt/jaar, permanente neurologische aandoeningen 0,23-0,46/patiënt/jaar en sepsis 0,13-0,53/patiënt/jaar. (EBRO niveau van bewijskracht: B, GRADE niveau: Laag)**
- **Continue pompen moeten minder vaak vervangen worden dan pulsatiele pompen, en geven aanleiding tot minder infecties. (EBRO niveau van bewijskracht: B, GRADE niveau: Laag)**
- **Het hoogste risico op incidenten situeert zich in de eerste maand postoperatief. (EBRO niveau van bewijskracht: C, GRADE niveau: Zeer laag).**

#### 4.3.4 LOPENDE STUDIES

In totaal werden 5 geregistreerde studies gevonden die lopende en/of nog niet gepubliceerd zijn (Tabel 21). Drie studies zijn gerandomiseerd (NCT01166347, NCT00490321, NCT01126944). Drie studies evalueren de HeartMate II, 1 studie de HeartWare LVAD en nog een andere de VentrAssist.

Tabel 21: Lopende en/of nog niet gepubliceerde studies met LVAD als bestemmingstherapie

Studienummer	Acroniem	Device	Populatie	Status
NCT01166347	ENDURANCE	HeartWare vs. controle LVAD*	NYHA IIIB/IV Optimale medische behandeling gefaald Contra-indicatie voor HTX	Rekrutering
NCT00490321**	-	VentrAssist	Stadium D hartfalen Contra-indicatie voor HTX	Lopend, rekrutering afgelopen
NCT00983190	BeneMACs	HeartMate II	NYHA IIIB/IV Optimale medische behandeling gefaald Contra-indicatie voor HTX	Rekrutering
NCT01149603	DEFINe	HeartMate II	1-kamer hart, falende Fontan fysiologie Stadium D hartfalen Optimale medische behandeling gefaald Contra-indicatie voor HTX	Rekrutering
NCT01126944	CHECKMATE	HeartMate II vs. optimale medische behandeling	NYHA III/IV Falende resynchronisatie Contra-indicatie voor HTX	Rekrutering

\* de controlegroep in de NCT01166347 studie bestaat uit LVAD's als bestemmingstherapie die werden goedgekeurd door de FDA.

\*\* Informatie betreffende de comparator is onduidelijk. Het bedrijf achter deze studie is failliet en het is onduidelijk hoe deze studie verder zal evolueren.

## 5 LITERATUUROVERZICHT ECONOMISCHE EVALUATIES

In dit deel van het rapport geven we een overzicht van gepubliceerde relevante economische evaluaties over het implanteren van LVAD's als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA klasse IIIB/IV).

### 5.1 METHODOLOGIE

#### 5.1.1 UITWERKING PICO

In Tabel 22 wordt de afbakening van de economische onderzoeksvraag weergegeven wat betreft de populatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en type studie (PICO schema).

Tabel 22: Selectiecriteria voor economische evaluaties

	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Populatie	Patiënten met eindstadium hartfalen, NYHA klasse IIIB/IV	Andere patiëntengroepen
Interventie	LVAD als bestemmingstherapie ("destination therapy")	LVAD als overbruggingstherapie ("bridge to transplant") LVAD als brug tot herstel ("bridge to recovery") Andere interventies
Comparator*	Optimale medicamenteuze behandeling, harttransplantatie, Implantable cardiac resynchronisation therapy, ander LVAD	Andere interventies
Design	Volwaardige economische evaluaties**	Kostenanalyses en andere types van studies

\* Om op de efficiëntie grens te werken wordt in de eerste plaats de optimale medicamenteuze behandeling als comparator beoogd.

\*\* Voor een omschrijving van wat we verstaan onder een "volwaardige economische evaluatie" verwijzen we naar Appendix 9.

#### 5.1.2 ZOEKSTRATEGIE

In onze zoektocht naar relevante economische literatuur werden verschillende elektronische databanken en websites doorzocht. Analoog met de medische zoekstrategie werd eerst op zoek gegaan naar Health Technology Assessment (HTA) rapporten (juni 2010) door het consulteren van de "Cochrane Library Health Technology Assessment" database en websites van HTA instellingen (INAHTA leden (Appendix 8, Tabel 70) en NICE). Voor het identificeren van economische evaluaties werden vervolgens de volgende elektronische

databanken geraadpleegd: Medline, EMBASE en de Cochrane Library Economic Evaluation Database (juni-juli 2010). Een update van de zoekstrategie werd in januari 2011 uitgevoerd.

Er werden in eerste instantie geen taal- of tijdsrestricties opgelegd. Een overzicht van de zoekstrategie inclusief zoektermen en –resultaten is in Appendix 8 terug te vinden.

### 5.1.3 SELECTIEPROCEDURE

Alle geïdentificeerde referenties werden beoordeeld aan de hand van de vooropgestelde criteria (Tabel 22). Dit gebeurde in twee fasen. Eerst werd de relevantie beoordeeld op basis van titel, abstract en keywords (indien aanwezig). De reden voor exclusie werd vermeld (zie verderop in Figuur 10) en van relevante artikelen werd de full-text opgevraagd. Vervolgens werd de relevantie van deze artikelen finaal beoordeeld op basis van de volledige tekst. Additionele relevante referenties werden gezocht in de referentielijsten van deze artikelen.

De selectieprocedure werd uitgevoerd door een econoom (MN). Om de kwaliteit van deze procedure te verbeteren werd het al dan niet opnemen van referenties op basis van medische in/exclusie criteria gecontroleerd en verbeterd door een onderzoeker van het team met een medische achtergrond (JV). In geval van twijfel werd de mening van een derde onderzoeker (AV) gevraagd.

## 5.2 SELECTIERESULTATEN

### 5.2.1 HTA INSTELLINGEN

Negenentwintig brieven en rapporten van HTA instellingen werden initieel geïdentificeerd (zie Tabel 71 in Appendix 8). Het merendeel bevat echter geen originele volwaardige economische evaluatie van LVAD als bestemmingstherapie voor patiënten met eindstadium hartfalen. Enkel de volgende rapporten voldeden aan de inclusiecriteria:

- Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2005. 9 (45)<sup>34</sup>
- Adang E, Groenewoud H, van Hees F, Krabbe P, van der Wilt G. Invoering van kunst- en steunhart als bestemmingstherapie voor patiënten met eindstadium hartfalen: Gevolgen voor ziektelast en kosten van behandeling. 2006.<sup>80</sup>

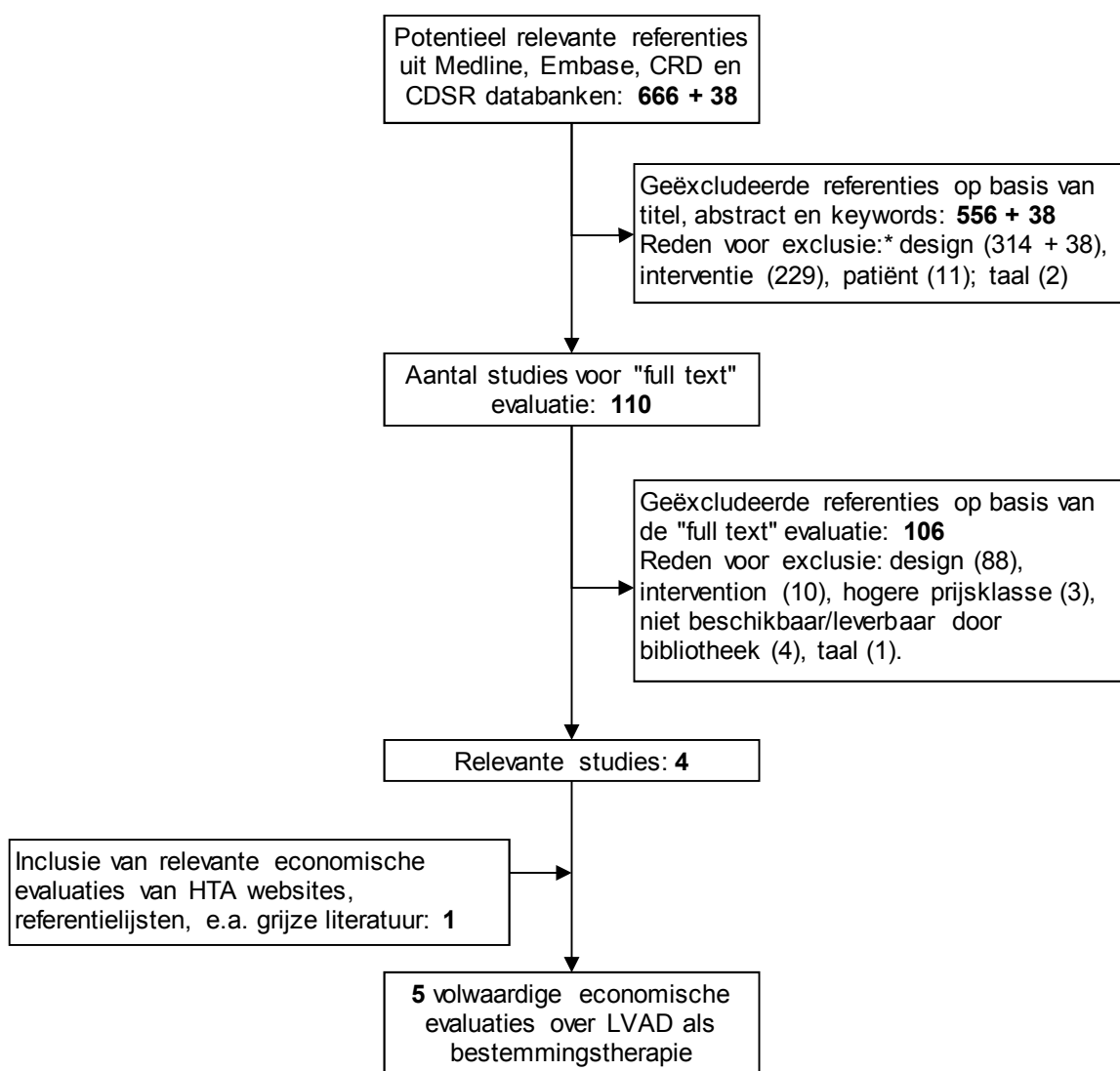
Zoals vermeld in de medische zoekstrategie (4.2.1) was één rapport<sup>56</sup> niet meer beschikbaar en waren drie andere rapporten enkel tegen betaling te bekomen.<sup>57-59</sup>

De aanvullende search in januari 2011 identificeerde één extra HTA rapport<sup>60</sup> dat werd uitgesloten gezien het enkel tegen (relatief hoge) betaling beschikbaar is.

## 5.2.2 ELEKTRONISCHE DATABANKEN

De initiële zoekstrategie in de elektronische databanken leverde een totaal van 835 referenties op. Na exclusie van 169 dubbels bleven er 666 unieke referenties over die in aanmerking komen voor selectie (Figuur 10). Op basis van titel, abstract en keywords voldeden 556 referenties niet aan de inclusiecriteria. De overige 110 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld (met uitzondering van een Italiaans artikel en artikelen die relatief duur waren of niet konden geleverd worden door de bibliotheek). Uiteindelijk waren er maar 4 referenties die aan alle inclusiecriteria voldeden.

Figuur 10: Identificatie en selectie van referenties uit elektronische databanken



\* Voor één bepaald artikel kunnen er meerdere redenen zijn voor exclusie. Slechts één reden wordt aangehaald.

Eén van de vier referenties was een HTA rapport<sup>34</sup> dat reeds geïnccludeerd werd. Zodoende zijn er in totaal vijf publicaties die verder in detail besproken zullen worden. Bovenop de twee eerder vernoemde referenties zijn dit de drie overige relevante referenties:

- Girling AJ, Freeman G, Gordon JP, Poole-Wilson P, Scott DA, Lilford RJ. Modeling payback from research into the efficacy of left-ventricular assist devices as destination therapy. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2007;23(2):269-77.<sup>81</sup>
- Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Royle P, Bryant J. Clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices as destination therapy for people with end-stage heart failure: A systematic review and economic evaluation. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2007;23(2):261-8.<sup>82</sup>
- Messori A, Trippoli S, Bonacchi M, Sani G. Left ventricular assist device as destination therapy: Application of the payment-by-results approach for the device reimbursement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;138(2):480-5.<sup>83</sup>

Tenslotte werden ook de literatuurlijsten doorzocht van de rapporten en artikelen die in de eerste ronde geselecteerd werden. Op basis hiervan werden geen verdere relevante referenties geïdentificeerd.

De update van de zoekstrategie in januari 2011 leverde 38 extra referenties op (Medline: 7; Medline in Process: 4; Embase: 27). Geen enkele studie was echter een volwaardige economische evaluatie (Figuur 10).

## 5.3 LITERATUURBESPREKING ECONOMISCHE EVALUATIES

De bestaande evidentie betreffende de kosteneffectiviteit van LVAD als bestemmingstherapie voor eindstadium hartfalen wordt in het volgende deel samengevat en besproken. Naast het weergeven van de bestaande evidentie heeft dit tot doel nuttige informatie te verzamelen die mogelijk bruikbaar is voor de economische evaluatie in de Nederlandse context. De relevante informatie werd a.d.h.v. een gestructureerde 'data extractie tabel' uit de geselecteerde manuscripten gehaald. Een blanco exemplaar van dit werkdocument is beschikbaar in Appendix 10.

Twee van de vijf geselecteerde studies worden als één geheel besproken. Het HTA rapport van Clegg et al.<sup>34</sup> werd later in een internationaal tijdschrift gepubliceerd<sup>82</sup> zonder dat daarbij enige wijzigingen aan de methodiek en resultaten werden aangebracht.

### 5.3.1 ALGEMENE INFORMATIE

De evaluaties werden uitgevoerd voor het Verenigd Koninkrijk (VK) (2), Nederland (1) en Italië (1) (Tabel 23). Twee studies<sup>34,80</sup> maken gebruik van een Markov model om een standaard kosten-utiliteitsanalyse uit te voeren. De andere twee evaluaties maken gebruik van een alternatieve methode. De studie van Girling et al.<sup>81</sup> identificeert drempelwaarden voor overlevingsparameters zodoende dat de interventie kosteneffectief wordt. Messori et al.<sup>83</sup> berekent de waarde van de interventie a.d.h.v. de extra overleving in combinatie met de maatschappelijke economische waarde die men aan (een maand van) leven hecht. Alle modellen nemen een levenslange tijdshorizon aan. De Nederlandse studie vermeldt een



horizon van drie jaar, maar na 35 maanden zijn alle patiënten in het model overleden. In de studie van Clegg et al.<sup>34</sup> wordt een 5-jaars horizon gebruikt en zijn alle patiënten overleden in het 21<sup>ste</sup> kwartaal. Ook de populatie is in alle studies vergelijkbaar en weerspiegelt de REMATCH populatie. Dit wordt niet in alle studies expliciet vermeld, maar de omschrijving van de populatie maakt dit duidelijk (Tabel 23). LVAD als bestemmingstherapie wordt in alle studies vergeleken met (optimale) medische therapie zonder LVAD, zonder expliciet te omschrijven wat dit precies inhoudt.

Tabel 23: Algemene informatie over de economische evaluaties

Referentie (land) Belangenconflict	Tijdshorizon Disconteringsvoet	Analytische techniek Design	Populatie Interventie en comparator
<b>Clegg et al., 2005</b> (VK)* geen belangenconflict	5 jaar kosten: 6% effecten: 1,5%	CUA Markov model	~REMATCH populatie** VAD als LT chronische ondersteuning versus medische therapie
<b>Adang et al., 2006</b> (Nederland) Belangenconflicten niet vermeld	3 jaar 3% voor zowel kosten als effecten	CUA Markov model	Patiënten met eindstadium hartfalen (NYHA klasse IV) LVAD als bestemmingstherapie versus optimale medicamenteuze behandeling
<b>Girling et al., 2007</b> (VK) Steun van het MATCH Programma (geen verdere details)	Levenslang (niet expliciet vermeld) 3,5% voor zowel kosten als effecten	(Alternatieve) CUA Gezondheidseconomisch model	~REMATCH populatie*** LVAD als bestemmingstherapie versus optimale medicamenteuze behandeling
<b>Messori et al., 2009</b> (Italië) Twee van de vier auteurs vermelden dat ze bij één enkele gelegenheid reiskosten hebben laten vergoeden door een bedrijf dat LVADs produceert.	Levenslang Geen verdiscontering in basisscenario (scenario analyse: kosten: 3%, effecten: 1,5%)	(Alternatieve) CEA (basisscenario) en CUA (sensitiviteitsanalyse). Gezondheidseconomisch model	Patiënten die een HeartMate toestel hebben gekregen (68 patiënten (53 mannen, 97.1% met NYHA klasse IV, gemiddelde leeftijd 66 jaar)) LVAD (HeartMate device) versus geen LVAD

CEA: kosten-effectiviteitsanalyse (CEA, naar het Engels); CUA: kosten-utiliteitsanalyse (CUA, naar het Engels); LT: lange termijn; (L)VAD: (left) ventricular assist device; REMATCH: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure; VK: Verenigd Koninkrijk.

\* De studie van Clegg en collega's gepubliceerd in 2007<sup>82</sup> is dezelfde als het rapport dat in 2005<sup>34</sup> werd gepubliceerd.

\*\* De auteurs vermelden dat dit een NYHA klasse IV populatie is met een gemiddelde leeftijd van 66-68 jaar waarbij velen een contra-indicatie hebben voor harttransplantatie wegens hun leeftijd (>65 jaar).

\*\*\* De auteurs vermelden dat dit volwassenen zijn met chronisch eindstadium hartfalen die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie en met NYHA klasse IV symptomen.

### 5.3.2 KOSTEN

Tabel 24 geeft een overzicht van de kosten die in de verschillende economische evaluaties worden gebruikt. De analyses worden uitgevoerd vanuit het perspectief van de gezondheidszorgbetaler (indien vermeld). Alle analyses beperken zich tot het opnemen van directe medische kosten. De kosten van het toestel variëren tussen £48.000 (~€55.000 volgens wisselkoers 7 oktober, 2010) en €75.000. Eén analyse laat deze prijs variëren tussen het gratis aanbieden van het toestel en €80.000.<sup>81</sup> De kost voor de initiële ingreep (exclusief toestel) bedraagt ongeveer €50.000 in de Nederlandse en £39.877 (~€45.700) in de VK-studies. In de studie van Girling et al.<sup>81</sup> wordt deze laatste kost verdeeld over al dan niet succesvolle implantaties volgens de REMATCH trial. Dit resulteert in een kost van £27.821 (~€31.900) en £63.989 (~€73.300) voor respectievelijk succesvolle en niet succesvolle implantaties. Messori et al.<sup>83</sup> neemt enkel de kosten van het toestel in rekening

in het basisscenario. In een sensitiviteitsanalyse worden kosten voor de ingreep ook opgenomen die geraamd worden op ongeveer €50.000.

De kost voor poliklinische bezoeken en rehospitalisaties wordt op verschillende manieren uitgedrukt: per kwartaal (£4192<sup>34</sup> (€4800)), tot 1 jaar na ontslag uit het ziekenhuis (€5165<sup>80</sup>) of per maand in het ziekenhuis (£16.170<sup>81</sup> (~€18.500)). De Italiaanse studie houdt geen rekening met deze kosten. Tenslotte worden kosten voor medicatie opgenomen in twee studies.<sup>34,80</sup> Deze kosten zijn onrechtstreeks afgeleid uit de follow-up kosten van de LVAD groep, gebruik makend van de rehospitalisatieratio zoals vermeld in de REMATCH trial (i.e. 88 dagen voor de LVAD arm versus 29 dagen voor OPT). Zo komt men tot een kost van £1382 per kwartaal. De Nederlandse studie neemt de kost uit deze VK-studie over (€348,5 per maand).

Tabel 24: kosteninformatie

Referentie	Clegg et al., 2005	Adang et al., 2006	Girling et al., 2007	Messori et al., 2009
<b>Perspectief</b>	NHS perspectief (prijzen).	Perspectief van de beleidsmaker/de betaler van de gezondheidszorg (niet expliciet vermeld).	Perspectief van gezondheidszorgverlener (kosten uit studie Clegg et al., 2005 die NHS perspectief hanteert).	Perspectief wordt niet expliciet vermeld.
<b>Munteenheid &amp; jaar</b>	£, 2003	€, 2006	£, 2003 (nl. kosten vooral gebaseerd op studie Clegg et al., 2005, met uitzondering van kosten voor het toestel).	€, jaar niet vermeld (met uitzondering van de kost voor de operatie: 2004)
<b>Kosten-informatie</b>	<p>LVAD kosten zijn gebaseerd op data van één centrum in het Verenigd Koninkrijk (16 patiënten).</p> <p>LVAD kosten bij start model:  - voorafgaande onderzoeken: £2891  - operatie: £36.986  - kost van toestel: £48.000 (HeartMate VE LVAD)</p> <p>LVAD follow-up kost:  - £4192 per kwartaal (poliklinische bezoeken en herhospitalisaties)</p> <p>Geen kosten voor medicatie opgenomen in LVAD arm</p> <p>Medicamenteuze behandeling:  - £1382 per kwartaal*</p> <p>Totale kosten (verdisconteerd):  - LVAD groep: £106.756 per patiënt  - Medicamenteuze behandeling: £4758  - Incrementele kost: £101.998</p>	<p>Voor het berekenen van de kosten werden volumegegevens van het UMC Utrecht gebruikt (52 patiënten met LVAD als overbruggings therapie).</p> <p>Klinische opname: (€49.896)  - 16 IC dagen: €26.944  - 40 Verblijfdagen afdeling: €19.040  - 6 OK-uren: €3912  Materiaal: (€71.129)  - LVAD: €69.600  - bloedproducten (2350 ml Gefiltreerd erythrocyten concentraat): €1529  Na ontslag uit het ziekenhuis, tot 1 jaar: (€5165)  - 15 Poliklinische consulten: €1500  - 1.1 Heropnames: €3665  Totaal (1e jaar): €126.190</p> <p>Medicatie OPT groep (per maand): €348,50</p> <p>Herhospitalisatie (bron: Oz et al, 2003)  - LVAD groep: 0.22  - OPT groep: 0.15</p> <p>Totale kosten (verdisconteerd):  - Gemiddelde kost LVAD: ca. €141.000 per patiënt  - Gemiddelde kost OPT: ca. €22.000 per patiënt  - Incrementele kost: €119.000 per patiënt</p>	<p>Resultaten worden gepresenteerd voor een range van kosten voor het toestel, gaande van gratis tot £80.000.</p> <p>Hospitalisatiekost:  - LVAD succes: £27.821  - LVAD Faling: £63.989</p> <p>Kost herhospitalisatie: £16.170 per maand in het ziekenhuis voor zowel LVAD als OPT.</p> <p>Kost poliklinisch bezoek: £99 voor zowel LVAD als OPT.</p>	<p>Toegepast op overlevingsdata van 68 patiënten:  - individuele terugbetaling = 0 als bLE&gt;indST.  - individuele terugbetaling = €5.000 per maand dat bLE&lt;indST.  De gemiddelde waarde werd vergeleken met de prijs van het HeartMate toestel (€75.000).</p> <p>Waarbij:  - indST: individuele overlevingstijd  - bLE: basis levensverwachting  - €5000 = MCV: monthly countervalue (i.e., de maatschappelijke economische waarde die men hecht aan één gewonnen levensmaand).</p> <p>Kost van de LVAD operatie (excl. prijs van het toestel): ~€50.000</p>

IC: intensive care; LVAD: left ventricular assist device; NHS: National Health Service; OPT: optimale medische behandeling; OK: operatiekwartier; UMC: universitair medisch centrum.

\* Gebaseerd op rehospitalisatieratio zoals gerapporteerd door Rose et al. (2001, US)<sup>1</sup>: 88 dagen voor de LVAD arm vs 29 dagen voor de OPT arm (ratio 3.03:1). Deze ratio werd toegepast op de follow-up kosten uit de LVAD arm.

### 5.3.3 OVERLEVING

Tabel 25 vat de informatie betreffende de (impact op) overleving en levenskwaliteit samen. Alle economische evaluaties baseren de overleving op de resultaten van de REMATCH trial. De Italiaanse studie vermeldt deze studie niet expliciet, maar aangezien het over LVAD implantaties gaat bij 68 patiënten is het zeer waarschijnlijk dat het de REMATCH trial is. De REMATCH trial<sup>1</sup> presenteert een Kaplan–Meier (KM)-overlevingscurve op basis van gecensureerde data. Clegg et al.<sup>34</sup> hebben deze data in hun model geëxtrapoleerd vanaf het 10<sup>e</sup> kwartaal, gebruik makend van het meetkundig of geometrisch gemiddelde (i.e. gebruik makende van een constant mortaliteitsrisico over de geprojecteerde termijn). De overlevingswinst in de LVAD arm t.o.v. de OPT arm bedraagt 6,84 maanden. Hiervan wordt 90% (6,18 maanden) reeds behaald binnen de termijn van de trial en slechts 10% (0,68 maanden) in het geëxtrapoleerde deel.<sup>34</sup> Ook de Nederlandse studie maakt gebruik van de resultaten van de REMATCH studie, geëxtrapoleerd over hun studieperiode.

In de studie van Girling et al.<sup>81</sup> wordt de overleving omschreven door een exponentiële functie (constante hazard) waarbij het gemiddelde ook gebaseerd is op de REMATCH studie. In deze alternatieve CUA wordt de overleving van de LVAD groep daarna opgesplitst in twee delen waarbij er de mogelijkheid is dat een patiënt de ingreep al dan niet overleeft. Bij LVAD ‘falen’ wordt de gemiddelde overleving verondersteld 2 maanden te zijn (i.e. de gemiddelde overleving van een patiënt die de ingreep niet overleeft). Bij LVAD ‘succes’ houdt men de gemiddelde overleving open als een variabele. Zodoende wordt de algemene levensverwachting van de LVAD groep afhankelijk van twee parameters: 1) proportie LVAD succes / falen ( $\pi$ ), en 2) de gemiddelde overleving na LVAD succes ( $\mu_S$ ). in de REMATCH trial (met een 1<sup>ste</sup>-generatie toestel) wordt  $\pi$  geschat op .33 (=17/51)<sup>84</sup> en  $\mu_S$  op 35 maanden (om zodoende dezelfde globale overleving te bekomen als in de originele studie). Uiteindelijk wordt een hypothetische analyse uitgevoerd die de verbeteringen in overleving met een 2<sup>e</sup>-generatie LVAD modelleert door  $\mu_S$  te doen toenemen en/of de proportie  $\pi$  te verminderen. Deze mogelijke vooruitzichten zijn gebaseerd op de mening van vijf experts. Daar waar de mediane overleving 13,4 maanden was in de REMATCH trial schatten de experts de mediane overleving in op 12–40 maanden met een centrale waarde van 25 maanden. De 30-dagen mortaliteit werd geschat in de range van 3–16%, met een centrale waarde van 10%.

In de andere alternatieve economische evaluatie van Messori et al.<sup>83</sup> wordt de levensverwachting zonder LVAD ingeschat op 5 maanden. De individuele overleving werd voor de 68 patiënten gereconstrueerd a.d.h.v. de originele KM-curve.<sup>85</sup> De additionele overlevingsduur (= 12 maanden in het basisscenario) werd bepaald door de gepubliceerde overlevingscurve te extrapoleren gebruik makende van de Gompertz methode. Zoals in Tabel 24 aangegeven vergelijken deze auteurs de individuele overleving met de levensverwachting zonder LVAD. Aan elke extra maand wordt een maandelijks tegenwaarde toegekend van €5000.

Tabel 25: Informatie over effecten en levenskwaliteit

Referentie	Clegg et al., 2005	Adang et al., 2006	Girling et al., 2007	Messori et al., 2009
<b>Uitkomsten</b>	Gecensureerde KM- overlevingscurve uit de REMATCH trial + extrapolatie.  Overlevingswinst LVAD tov OPT: 6,84 maanden.	Overleving gebaseerd op de uitkomsten van de REMATCH trial.	Exponentiële overlevingscurve (constante hazard) gebaseerd op REMATCH studie.  Voor OPT: gemiddelde overleving 7.8 maanden (Samson et al., 2004) Voor LVAD patiënten: - LVAD faling: gemiddelde overleving van 2 maanden. Levensverwachting LVAD groep afhankelijk van: - proportie LVAD succes / faling ( $\pi$ ) - gemiddelde overleving na LVAD succes ( $\mu_S$ ) In de REMATCH trial (1st generation device): - $\pi$ wordt geschat op .33 (=17/51) (Oz et al., 2003) - $\mu_S$ wordt geschat op 35 maanden.  expert opinie: - Mediane overleving: 25 maanden (range 12–40) - 30-dagen mortaliteit: 10% (range 3–16)  QoL (Moskowitz et al., 2003) - LVAD: 0,81 - OPT: 0,55	Levensverwachting zonder LVAD: 150 dagen Individuele overleving van 68 patiënten gereconstrueerd a.d.h.v. KM curve (Messori et al., 2008).  De additionele overlevingsduur: 12 maanden (basisscenario).
<b>Levenskwaliteit</b>	Omzetten van MLHFQ scores naar utiliteitsgewichten via panel:  - beginwaarde: MLHFQ score 75/105, utiliteitsscore panel: 0,55 - LVAD: MLHFQ score 41/105, utiliteitsscore panel: 0,925 - OPT: MLHFQ score 58/105, utiliteitsscore panel: 0,7  Totaal aantal QALYs: - LVAD groep: 1,04 QALY per patiënt - Medicamenteuze behandeling: 0,44 QALY per patiënt - Incrementeel effect: 0,60 QALY per patiënt	% patiënten in NYHA klasse III/IV: (Samson et al., 2004)  Steunhart      Medicatie - maand 0:      100      100 - maand 1:      46      100 - maand 3:      32      97 - maand 6:      20      91 - maand 9:      18      100 - maand 12:      29      100 - maand 18:      56      100 - maand 24:      29      67  Waardering gezondheidstoestand (Moskowitz et al., 1997) NYHA klasse III/IV: 0,55 NYHA klasse I/II: 0,81  Totaal aantal QALYs: - OPT groep: 0,27 QALYs - LVAD groep: 1,34 QALYs - Incrementeel effect: 1,07 QALY per patiënt		Basisscenario: geen aanpassing voor QoL  Alternatief scenario: (Moskowitz et al., 1997) QoL LVAD: 0,809 (0,673 - 0,945)

KM: Kaplan–Meier; LVAD: left ventricular assist device; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; OPT: optimale medische behandeling; QALY: Quality Adjusted Life Year (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren).

### 5.3.4 KWALITEIT VAN LEVEN

Clegg et al.<sup>34</sup> vermelden dat utiliteitsgewichten werden gemeten in de REMATCH studie, maar dat deze nog niet waren gepubliceerd op het ogenblik dat ze hun studie uitvoerden. I.p.v. gebruik te maken van gewichten uit studies met een andere patiëntenpopulatie (vb. overbruggingstherapie) werden deze gewichten ingeschat gebruik makende van een expert panel. Hiervoor werd data uit de REMATCH studie gelinkt aan de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Deze vragenlijst bevat 21 items gespreid over vijf domeinen en is specifiek ontworpen om de impact van hartfalen op levenskwaliteit te meten. Men kan een score van 105 behalen waarbij een lagere score een betere gezondheid aanduidt. De REMATCH trial rapporteerde een gemiddelde MLHFQ score aan het begin van de studie (score 75/105), en na 1 jaar voor zowel de LVAD (41/105) als de OPT arm (58/105). Via assumpties heeft men een scenario opgesteld van antwoorden voor de verschillende subschalen en items die met deze MLHFQ scores overeen komen. Een panel van 12 leden werd gevraagd om utiliteitsgewichten toe te kennen aan deze drie scenario's (beginwaarde, LVAD en OPT). De mediane waarde voor levenskwaliteit was 0,7 en 0,925 voor respectievelijke de OPT en LVAD groep.

De Nederlandse studie<sup>80</sup> baseert de kwaliteit van leven op de kans dat de patiënten zich in NYHA klasse III/IV of I/II bevinden, in combinatie met een utiliteitsgewicht voor deze toestanden. Het percentage patiënten in NYHA klasse III/IV werd overgenomen uit de studie van Samson et al.<sup>57</sup> (Tabel 25). Op basis van de resultaten van de studie van Moskowitz et al.<sup>86</sup> werd een waardering van de gezondheidstoestand van 0,55 en 0,81 toegekend aan NYHA klasse III/IV en I/II, respectievelijk. Ook Girling et al.<sup>81</sup> maakt gebruik van deze utiliteitsgewichten. Deze studie kent een utiliteitsgewicht van 0,55 en 0,81 toe aan de OPT en LVAD groep. Messori et al.<sup>83</sup> houdt geen rekening met levenskwaliteit in de basisanalyse, maar in een scenario wordt ook een QoL (quality of life) -waarde van 0,809 toegekend aan de LVAD arm.

### 5.3.5 ONZEKERHEIDSANALYSE

Twee studies voeren een probabilistische sensitiviteitsanalyse uit.<sup>80, 83</sup> In de Nederlandse studie worden de kans op klinische opname en kans op NYHA klasse III/IV als stochastische variabelen geïncorporeerd. Op basis van de REMATCH trial wordt de kans op een klinische opname weergegeven door 3896 opnames op een totale observatieperiode van 18.406 patiëntdagen met LVAD ondersteuning. In de OPT groep zijn er 1756 opnames op een totaal van 10.085 patiëntdagen met optimale medicamenteuze behandeling. De kansverdeling op ernst van hartfalen (NYHA klasse) is gebaseerd op de studie van Moskowitz et al.<sup>86</sup> waarbij de verdeling wordt weergegeven door de parameters  $\alpha = 135.17$  en  $\beta = 31.91$  voor NYHA I/II en  $\alpha = 24.95$  en  $\beta = 20.58$  voor NYHA III/IV. Het type verdeling wordt niet expliciet vermeld, maar hoogstwaarschijnlijk gaat het in beide gevallen om een beta-verdeling. De studie van Girling et al.<sup>81</sup> maakt een probabilistische analyse waarbij de kans wordt berekend dat een LVAD interventie kosteneffectief is in functie van de waardering voor een QALY en de prijs van het apparaat. De stochastische variabele is de verwachte (expert gebaseerde) toekomstige overleving met een LVAD van de nieuwe generatie (waar we omwille van het hypothetische karakter niet verder op in gaan). Er wordt ook een 'value of information' analyse uitgevoerd waar we niet dieper op ingaan. De auteurs van de andere VK studie<sup>34</sup>

achtten het niet nuttig een probabilistische analyse uit te voeren aangezien enkel het meest extreme scenario resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) die mogelijk aanvaardbaar zou kunnen zijn (zie 5.3.6).

Voor het overige worden er univariate- en/of multivariate sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Clegg et al.<sup>34</sup> verhoogde de basisprijzen voor de verschillende kostenitems met 20% indien er geen minimum en maximumprijzen beschikbaar waren, wijzigde de discontovoet tussen 3-9% voor kosten en 1,5-6% voor effecten, en gebruikte andere scenario's om het expertpanel utiliteitsgewichten te laten inschatten. Ook een drempelwaarde analyse werd uitgevoerd voor de kost van het toestel waarbij een kost per gewonnen QALY van £40.000 zou worden behaald. Ook de Nederlandse<sup>80</sup> en Italiaanse<sup>83</sup> studie voerden een éénvoudige sensitiviteitsanalyse uit voor de disconteringsvoet. Tot slot voerde de Italiaanse studie ook een univariate sensitiviteitsanalyse uit voor QoL aanpassingen en wijzigingen in de levensverwachting. QoL met LVAD werd verhoogd en verlaagd met 1 standaardafwijking<sup>86</sup> van 0,809 naar 0,673 en 0,945. De basislevensverwachting (zonder LVAD) werd gevarieerd tussen 6 en 24 maanden (ipv 5 maanden in het basisscenario) en de additionele levensverwachting (met LVAD) werd gevarieerd tussen 2 en 36 maanden (ipv 12 maanden).

---

### 5.3.6 RESULTATEN EN CONCLUSIES

De studie van Clegg et al.<sup>34</sup> presenteert een ICER voor het basisscenario van £170.616 per gewonnen QALY, i.e. 0,6 QALY's per persoon tegen een additionele kost van £102.000 per patiënt over een periode van 5 jaar. Deze ICER was niet gevoelig aan wijzigingen in de discontovoet, utiliteitsgewichten of kosten. Voor elk van de scenario's bleef de ICER relatief ongunstig. Met de laagste en hoogste kosteninput varieert de ICER tussen £136.597 en £190.283 per gewonnen QALY. De auteurs concluderen dat LVAD niet kosteneffectief blijkt te zijn voor patiënten met eindstadium hartfalen, gebruik makende van de ICER drempelwaarde in het VK van £30.000 per QALY. Er wordt ook benadrukt dat de resultaten van hun analyse met enige omzichtigheid moeten worden behandeld, gezien de onzekerheid omtrent de informatie over de werkzaamheid (in het bijzonder voor tweede-generatie toestellen), de kosten voor implantatie en medicamenteuze behandeling en de utiliteiten. Verder onderzoek blijkt noodzakelijk om een meer nauwkeurige berekening te maken van zowel kosten als effecten.

Tabel 26 Resultaten van de economische evaluaties

Referentie	Resultaat
<b>Clegg et al., 2005</b>	- ICER 'basisscenario': £170.616/QALY. (0,6 QALY's en additionele kost van £102.000 per patiënt) - ICER 'toekomstscenario': £44.339/QALY. Indien 60% verbetering overleving tov de REMATCH trial en lagere kost toestel (£35.000).
<b>Adang et al., 2006</b>	- ICER: ca. €112.000/QALY. (1,07 QALY's en additionele kost van €119.000 per patiënt)
<b>Girling et al., 2007</b>	- Inputparameters REMATCH trial: LVAD niet kosteneffectief volgens VK-drempelwaarde (€30.000/QALY) bij eender welke positieve prijs van het toestel. - Inputparameters experts: zeer onwaarschijnlijk dat LVAD kosteneffectief zou zijn als het toestel £60.000 kost.
<b>Messori et al., 2009</b>	- Gemiddelde terugbetaling 'basisscenario': €82.426 (range, €0 to €250.000). - Gemiddelde terugbetaling scenario LVAD utiliteitsgewicht 0,809: €66.683.

ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; QALY: Quality Adjusted Life Year (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren)

De Nederlandse studie<sup>80</sup> bekomt een ICER van ongeveer €112.000 per gewonnen QALY. Uit de kostenacceptabiliteitscurve leiden de auteurs af dat de kans vrijwel nihil is dat de interventie kosteneffectief is wanneer deze maximale drempelwaarde onder de €90.000 ligt, en vice versa indien deze drempelwaarde hoger is dan €120.000. Variatie van de disconteringsvoet heeft nauwelijks impact op de ICER (€109.000/QALY bij 0% en €114.000/QALY bij 5%). De auteurs concluderen dat er een overlevingsvoordeel is aangetoond voor patiënten met een steunhart als bestemmingstherapie ten opzichte van medicamenteuze behandeling. Echter, een additionele kost van €112.000 per gewonnen QALY is aanmerkelijk hoger dan de ICER van andere interventies en is ook hoger dan de grenswaarde die door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg is voorgesteld (€80.000/QALY).

De alternatieve studie van Girling et al.<sup>81</sup> vindt dat LVAD geen kosteneffectieve interventie blijkt te zijn volgens huidige VK QALY waardering (£30.000/QALY) bij eender welke positieve prijs van het toestel, indien inputparameters volgens de resultaten van de REMATCH trial worden gebruikt. De auteurs vermelden dat de kosteneffectiviteit van LVAD hoofdzakelijk zal afhangen van de verbeterde overleving die met 2<sup>e</sup>-generatie toestellen zouden kunnen worden behaald. Echter, zelfs onder de voorspellingen van de experts is het zeer onwaarschijnlijk dat de LVAD interventie kosteneffectief zou zijn als het toestel £60.000 kost (zoals in de studie van Siegenthaler et al.<sup>87</sup>). De kans dat de interventie kosteneffectief zou zijn is zelfs niet meer dan 84% in het (onrealistische) geval dat het toestel gratis is.

De alternatieve studie van Messori et al.<sup>83</sup> bekomt in het basisscenario een gemiddelde terugbetaling van €82.426 voor de 68 patiënten (range €0 tot €250.000). De auteurs vermelden dat deze waarde in de buurt ligt van de huidige prijs van het HeartMate toestel (€75.000). Een wijziging in de utiliteitsgewichten heeft een impact op dit eindresultaat. Rekening houdende met een utiliteitsgewicht van 0.809 in de LVAD groep verlaagt de gemiddelde terugbetaling naar €66.683. Dit resultaat wordt als meer 'basis' aanschouwd door de auteurs dan hun initiële basisscenario. In het geval niet alleen de kost voor het



toestel (€75.000) maar ook de kosten voor de ingreep (€50.000) in rekening worden gebracht, dan volstaat het terugbetaalde bedrag (€82.426) niet om deze kosten te dekken.

Voor een discussie over de resultaten van deze economische evaluaties verwijzen we naar hoofdstuk 8 waarin ook de resultaten uit het medische luik en de context-specifieke economische evaluatie zullen besproken worden.

### ***Key points***

- **Alle reeds gepubliceerde economische evaluaties baseren de overleving op de resultaten van de REMATCH trial (1<sup>ste</sup>-generatie LVAD).**
- **Al deze economische evaluaties dateren van voor de publicatie van de HeartMate II Destination Therapy Trial studie van Slaughter et al. (2<sup>e</sup>-generatie LVAD).**
- **De gepubliceerde economische evaluaties concluderen dat het implanteren van een 1<sup>ste</sup>-generatie LVAD niet als kosteneffectief gebruik van middelen kan worden aanschouwd.**

## 6 CONTEXT-SPECIFIEKE ECONOMISCHE EVALUATIE

In de systematische zoektocht naar economische evaluaties werden verschillende publicaties geïdentificeerd. Eén studie<sup>80</sup> werd uitgevoerd voor Nederland. Alle evaluaties dateren echter van voor de publicatie van de HeartMate II Destination Therapy Trial studie.<sup>2</sup> Er werd dan ook besloten om een nieuwe economische evaluatie uit te voeren, rekening houdend met de recent gepubliceerde evidentie en gebruik makend van context-specifieke kosten.

In dit deel van het rapport brengen we de (meer)kosten in kaart van LVAD implantatie als bestemmingstherapie in vergelijking met OPT en bekijken we hoe deze zich verhouden ten opzichte van de therapeutische (meer)waarde. Hierbij wordt rekening gehouden met verschillende aspecten van de behandeling, zoals de kost van de initiële interventie, het behandelingseffect, impact op rehospitalisaties, follow-up kosten, de levenskwaliteit van de patiënt, en dergelijke.

### 6.1 OMSCHRIJVING VAN MODEL EN INPUTVARIABLEN

In dit rapport worden de farmaco-economische richtlijnen van het College voor zorgverzekeringen gevolgd. Deze richtlijnen zijn bedoeld voor het opzetten, uitvoeren en rapporteren van farmaco-economische evaluaties, maar zijn ook breder toepasbaar op economische evaluaties binnen de gezondheidszorg (zoals hier bijvoorbeeld voor medische implantaten). Het CVZ gebruikt deze richtlijnen als beoordelingskader voor farmaco-economische evaluaties om na te gaan of de doelmatigheid van een geneesmiddel waarvoor vergoeding is aangevraagd voldoende is onderbouwd. Afwijkingen van de richtlijnen zijn alleen toegestaan wanneer met argumenten wordt onderbouwd waarom de evaluatie niet conform de richtlijnen is uitgevoerd.<sup>88</sup>

Voor diegenen die niet familiair zijn met de farmaco-economische richtlijnen van het CVZ worden deze kort vermeld, met daarna verdere toelichting met betrekking tot de economische evaluatie van LVAD.

#### 6.1.1 HET PERSPECTIEF VAN DE EVALUATIE

*“De farmaco-economische evaluatie dient uitgevoerd en gerapporteerd te worden vanuit het maatschappelijk perspectief, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, meegenomen worden in de evaluatie en de rapportage.”<sup>88</sup>*

Het toepassen van het maatschappelijk perspectief heeft zijn implicaties op welke kosten in de economische evaluatie worden opgenomen. Zo bijvoorbeeld worden ook reiskosten (directe kosten buiten de gezondheidszorg) opgenomen. Voor verdere toelichting over de opgenomen kosten en hun waardering verwijzen we naar 6.1.11.

## 6.1.2 KEUZE VAN DE VERGELIJKENDE BEHANDELING / INDICATIE

*“Het geneesmiddel dient voor een bepaalde indicatie vergeleken te worden met de standaardbehandeling, of, indien niet aanwezig, de gebruikelijke behandeling. Dit kan zowel een medicamenteuze als een niet medicamenteuze behandeling zijn. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keuze behandeling en waarvan de effectiviteit is bewezen. De registratiehouder dient voor de farmaco-economische evaluatie van dezelfde, al dan niet medicamenteuze, vergelijkende behandeling uit te gaan als bij de claim voor de therapeutische (meer)waarde.”<sup>88</sup>*

De comparator voor LVAD als bestemmingstherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie is het krijgen van optimale medische behandeling (OPT).

## 6.1.3 POPULATIE

De doelgroep is patiënten met eindstadium hartfalen waarvoor LVAD geïmplant wordt als bestemmingstherapie. De resultaten van het model zijn van toepassing op de patiënten met dezelfde selectiecriteria zoals in de meest recente trial waarop het model is gebaseerd, zijnde de HeartMate II Destination Therapy Trial van Slaughter et al. (zie 6.1.9). In deze trial werden patiënten met de volgende karakteristieken geselecteerd:<sup>2</sup>

- Patiënten met gevorderd hartfalen, LVEF <25%,
- die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie,
- NYHA klasse IIIB of IV voor ten minste 45 van de 60 dagen voor inclusie, of een afhankelijkheid van een IABP gedurende 7 dagen of inotropica gedurende minstens 14 dagen voor inclusie,
- VO<sub>2</sub> max minder dan 14ml/kg/min of minder dan 50% van de voorspelde waarde.

Het behandelingseffect (zie verder in 6.1.9) is gebaseerd op de REMATCH<sup>1</sup> en de HeartMate II Destination Therapy Trial<sup>2</sup> studies. De leeftijd en de man/vrouw-verhouding van de populatie in het model is een gewogen gemiddelde gebaseerd op deze studies, zijnde 64 jaar en 82,7% mannen.

## 6.1.4 ANALYSE TECHNIEK

*“Indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het geneesmiddel onder beoordeling is, dient een kosten-utiliteitsanalyse (KUA of CUA) uitgevoerd te worden. Indien dit niet het geval is dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA of CEA) uitgevoerd te worden.”<sup>88</sup>*

Aangezien de levenskwaliteit een belangrijk effect is van LVAD wordt een CUA uitgevoerd. Hierbij worden de verschillkosten (incrementele kosten) vergeleken met het verschil in gezondheidseffecten gemeten in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's).<sup>88</sup> De resultaten van de CEA waarbij de levensjaren niet aangepast worden voor levenskwaliteit worden ook gepresenteerd. Naast het weergeven van de incrementele

kosteneffectiviteitsratio (ICER) zullen ook de incrementele kosten (IC) en incrementele effecten (IE) apart worden vermeld.

### 6.1.5 ANALYSE PERIODE

*“De analyse periode van een farmaco-economische evaluatie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de effecten en kosten van de te vergelijken behandelingen. Het betreft hierbij zowel bedoelde als onbedoelde effecten en kosten (bijv. bijwerkingen).”<sup>88</sup>*

Het al dan niet implanteren van een LVAD heeft een significante impact op mortaliteit. Dit heeft als gevolg dat het aannemen van een levenslange tijdshorizon noodzakelijk is om de impact op relevante kosten en effecten te meten. De resultaten na de trial periode worden hiervoor geëxtrapoleerd (zie 6.1.7) totdat alle patiënten van de theoretische cohort overleden zijn.

### 6.1.6 DISCONTEREN VAN TOEKOMSTIGE EFFECTEN EN KOSTEN

*“Indien gegevens over de effecten en kosten verzameld worden over een periode langer dan één jaar moeten de effecten en kosten gegenereerd na het eerste jaar gediscoteerd worden. In de primaire analyse moeten de kosten met een constante disconteringsvoet van 4% worden gediscoteerd. Toekomstige effecten moeten met een constante disconteringsvoet van 1,5% worden gediscoteerd.”<sup>88</sup>* Zoals de guidelines ook aangeven zullen de resultaten zowel met als zonder discontering weergegeven worden.

Kosten en effecten worden op maandelijkse basis verdisconteerd in het Markov model met maandelijkse cycli (zie 6.1.7). Eenmaal de kosten en effecten berekend per periode voor de cohorte worden deze verdisconteerd aan een jaarlijkse verdisconteringsvoet van 4% en 1,5%, respectievelijk, hetgeen overeenkomt met een maandelijkse verdisconteringsvoet van 0.12% en 0.33%

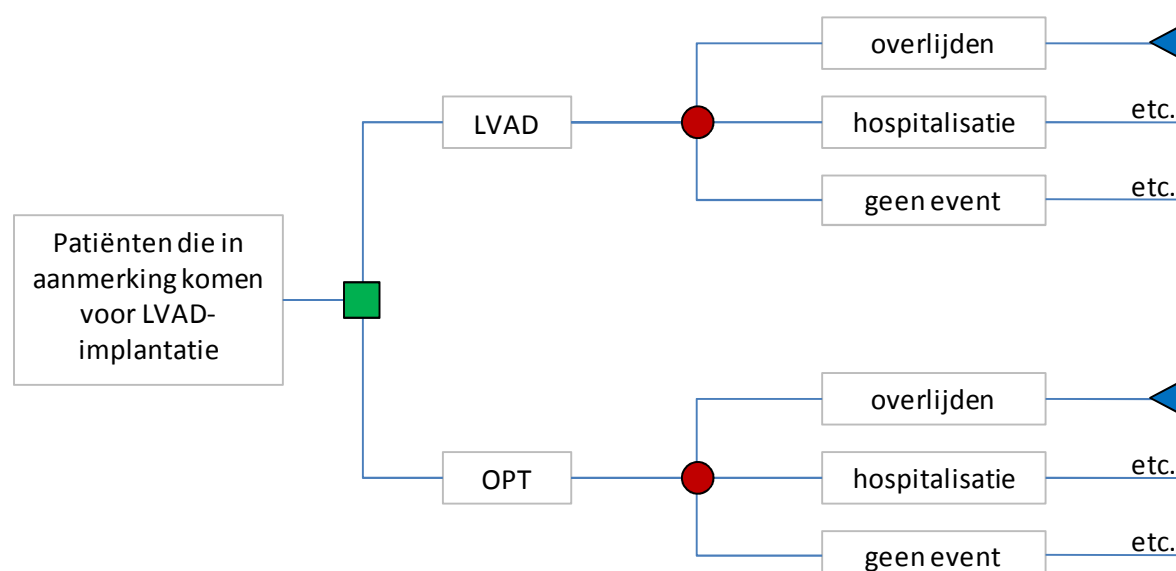
### 6.1.7 MODELLEREN

*“Om besluitvorming te kunnen ondersteunen dient het model transparant te zijn. ... Om transparantie van het model te bewerkstelligen moet het model zo eenvoudig mogelijk zijn, uiteraard met inclusie van alle belangrijke processen.”<sup>88</sup>* Zoals de richtlijnen ook aangeven maken we gebruik van modellering “1) om de effecten en kosten gedurende een langere tijdshorizon dan die van klinische onderzoeken te analyseren; 2) om de gegevens over werkzaamheid verkregen uit klinisch onderzoek te ‘vertalen’ naar schattingen van de effectiviteit in de ‘dagelijkse praktijk’, ... 3) en om de effectiviteit en kosten tussen middelen te vergelijken die niet direct zijn vergeleken in empirische studies.”<sup>88</sup>

Een hypothetische cohort van 1000 patiënten werd gemodelleerd in Microsoft Excel 2010, met behulp van @Risk 5.7 (Palisade Corporation) voor het incorporeren van onzekerheid omtrent de input variabelen. Deze cohorte weerspiegelt de populatie uit de trials die de evidentie van werkzaamheid van een LVAD aantonen. Figuur 11 weerspiegelt de structuur van het model. Het groene vierkant duidt op de keuze die men heeft tussen LVAD en OPT. De cirkels duiden op de kans die de patiënt heeft om in een bepaalde periode te overlijden

(met de driehoek die op een eindpunt wijst), gehospitaliseerd te worden, of dat er geen event optreedt. Voor diegene die overleven kunnen dezelfde events zich voordoen in de volgende maandelijkse Markov cycli. In de levenstabellen die zo gecreëerd worden wordt een half-cyclus correctie toegepast. Hierbij wordt verondersteld dat patiënten niet allemaal op het einde van een maandelijkse cyclus overlijden, maar wel gemiddeld genomen halverwege de maandelijkse cyclus.

Figuur 11: Markov model



Afkortingen: LVAD: Left Ventricular Assist Device; OPT: optimale medicamenteuze behandeling.

## 6.1.8 INCREMENTELE ANALYSE

*“De incrementele verschillen in effecten en kosten van de te vergelijken behandelingen moeten gedetailleerd gerapporteerd worden.”<sup>88</sup>*

De inputvariabelen voor het berekenen van de incrementele effecten en -kosten zullen gerapporteerd worden in de volgende drie delen (6.1.9 (behandelingseffect), 6.1.10 (QoL) en 6.1.11 (kosten)). Om dit zo transparant mogelijk te doen zal weergegeven worden over welke variabele het gaat, wat de gemiddelde waarde is, de onzekerheid omtrent deze waarde, de verdeling die aan de variabele wordt toegekend, en de bron(nen) waarop deze input is gebaseerd.

## 6.1.9 BEHANDELINGSEFFECT

Een economische evaluatie van de eerste-generatie LVAD's is voorbijgestreefd wegens de enorme vooruitgang in dit domein. Momenteel wordt bijvoorbeeld volop de Heartmate II gebruikt in het UMC Utrecht. Echter, er bestaat geen rechtstreekse vergelijking tussen een optimale medicamenteuze behandeling en het implanteren van tweede-generatie LVAD's. De beste benadering ligt in een indirecte vergelijking via het combineren van de resultaten van de REMATCH studie<sup>1</sup> en de HeartMate II Destination Therapy Trial studie.<sup>2</sup>

## A) MORTALITEIT

De REMATCH studie is een gerandomiseerde trial die de optimale medicamenteuze behandeling vergelijkt met de implantatie van een eerste-generatie pulsatiele LVAD (Heartmate VE, Thoratec). De resultaten voor de primaire eindpunten zijn significant in het voordeel van de LVAD en zijn als volgt:<sup>1</sup>

- Het relatieve risico op overlijden is 0.52 (95%BI 0.34 – 0.78, p=0.001)
- Overleving na 1 jaar: 52% versus 25% (p=0.002) (opmerking: in een update van deze trial was dit 52% versus 28%)<sup>3</sup>
- Overleving na 2 jaar: 23% versus 8% (p=0.09) (opmerking: in een update van deze trial was dit 29% versus 13%)<sup>3</sup>

De HeartMate II Destination Therapy Trial studie is een gerandomiseerde trial die een eerste-generatie pulsatiele LVAD (Heartmate XVE, Thoratec) vergelijkt met een tweede-generatie continue doorstroom LVAD (Heartmate II, Thoratec). De resultaten voor de primaire eindpunten zijn in het voordeel van de tweede-generatie LVAD:<sup>2</sup>

- Het relatieve risico op overlijden is 0.54 (95%BI 0.34 – 0.86, p=0.008)
- Hazard ratio voor overlijden binnen twee jaren is 0.59 (95%BI 0.35 – 0.99, p=0.048)
- Overleving na 1 jaar: 68% (95%BI 60 – 76) versus 55% (95%BI 42 – 69)
- Overleving na 2 jaar: 58% (95%BI 49 – 67) versus 24% (95%BI 1 – 46)

We hebben twee benaderingen gebruikt om de overleving te modelleren voor de LVAD en OPT groep. Tabel 27 presenteert de gebruikte variabelen in deze twee benaderingen, hun gemiddelde waarde, de onzekerheid omtrent deze waarden, de kansverdelingen om deze onzekerheid te modelleren en de bron waarop deze waarden zijn gebaseerd.

Tabel 27: Variabelen in het economisch model (mortaliteit, rehospitalisatie en kwaliteit van leven)

Variabele	Gem.	BI	Kansverdeling	Bron
<i>Mortaliteit</i>				
<u>1e benadering: mortaliteit gemodelleerd via relatieve risico's</u>				
Overleving HM-II na 2 jaar	58%	49 - 67	Beta(66,4; 48,1)	Slaughter et al., 2009
Relatief risico				
HM-II vs 1e generatie LVAD	0,54	0,34 - 0,86	Lognormale	Slaughter et al., 2009
1e generatie LVAD vs OPT	0,52	0,34 - 0,78	Lognormale	Rose et al., 2001
<u>2e benadering: mortaliteit gemodelleerd via overleving op vaste tijdstippen</u>				
OPT groep				
kans op overleven na 1 jaar	28%	17 - 39	Beta(17,6; 45,4)	Dembitsky et al., 2004
kans op overleven na 2 jaar	13%	5 - 22	Beta(7,7; 51,4)	Dembitsky et al., 2004
HM-II				
30-dagen mortaliteit	10,1%	4 - 18*	Beta(7; 62)	UMC Utrecht (en Coyle et al., 2010)
kans op overleven na 1 jaar	68%	60 - 76	Beta(88,1; 41,5)	Slaughter et al., 2009
kans op overleven na 2 jaar	58%	49 - 67	Beta(66,4; 48,1)	Slaughter et al., 2009
<i>Rehospitalisaties</i>				
Aantal gebeurtenissen per patiëntjaar				
HM-II	2,64		Uniform(+/-50%)	Slaughter et al., 2009
OPT	+20%		3 scenario's (0%, +20%, +40%)	Assumptie op basis van Rose et al., 2001 en Slaughter et al., 2009
<i>Levenskwaliteit</i>				
OPT	0,548	0,389 - 0,708	Beta(19,9; 16,5)	Moskowitz et al., 1997
HM-II	0,809	0,745 - 0,873	Beta(116,4; 27,5)	Moskowitz et al., 1997

BI: betrouwbaarheidsinterval; Gem.: gemiddelde; HM-II: HeartMate II; LVAD: left ventricular assist device; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; UMC: universitair medisch centrum.

\* de parameters voor de beta-verdelingen zijn bepaald zodat deze verdelingen zowel het gemiddelde als de standaardafwijking van de gepubliceerde data weerspiegelen. In het geval van de 30-dagen mortaliteit is er geen betrouwbaarheidsinterval gepubliceerd. Het aantal gevallen en de grootte van de steekproef is wel gekend. Zodoende kan een correcte beta-verdeling worden opgesteld en worden de 2,5% en 97,5% waarden van deze verdeling in de kolom BI weergegeven.

### Via relatieve risico's

De overleving na 2 jaar bedraagt 58% (95%BI 49 – 67) voor patiënten die een HM-II krijgen als bestemmingstherapie. Dit komt overeen met een beta-verdeling met de volgende parameters: alfa 66.4 en beta 48.1 (zie uitleg in deel 6.1.12). De mortaliteit na 2 jaar in de OPT groep wordt bepaald door twee maal het relatieve risico toe te passen op het mortaliteitsrisico in de HM-II groep. Een eerste maal om de overgang te maken tussen HM-II en een eerste-generatie LVAD. Een tweede maal om de overgang te maken tussen een eerste-generatie LVAD en OPT. We maken hierbij gebruik van de volgende formule:

### *Kans op overlijden met interventie<sub>c</sub>*

$$= 1 - \text{Kans op overleven met controletherapie}_c^{\text{hazardratio}}$$

Aangezien er geen hazard ratio werd gepubliceerd voor de REMATCH trial benaderen we deze door de gepubliceerde relatieve risico's. Deze relatieve risico's zijn normaal verdeeld op de logaritmische schaal. Controle wijst uit dat deze werkwijze leidt tot een overleving in het model na 2 jaar van 14,1%, hetgeen dicht in de buurt ligt van de meest recent gepubliceerde overleving van 13%.<sup>3</sup>

Indien we een exponentiële overleving veronderstellen (maw een constante hazard ratio), dan komt dit overeen met een maandelijkse mortaliteit van 2.24% in de HM-II groep en 7.83% in de OPT groep.

### *Via mortaliteit op vaste tijdstippen*

Het is aanvaardbaar te veronderstellen dat de kans op overlijden met een LVAD wijzigt doorheen de tijd. Het modelleren van de tussentijds vastgestelde mortaliteit biedt een alternatief. In de OPT groep is de kans op overleven na 1 jaar 28% (95%BI 17 – 39) en na 2 jaar 13% (95%BI 5 – 22).<sup>3</sup> De alfa en beta parameters van de beta-verdelingen die deze onzekerheid weerspiegelen staan vermeld in Tabel 27. Dit komt gemiddeld genomen overeen met een maandelijkse kans op overlijden van 10.06% gedurende het eerste jaar en 6.19% in het tweede jaar.

Voor de HM-II groep nemen we drie tijdstippen om de mortaliteit te modelleren. Een eerste tijdstip weerspiegelt de 30-dagen mortaliteit. De recent gepubliceerde studie van Coyle uit 2010 vermeldt een 30-dagen mortaliteit van 10.3% (6/58).<sup>30</sup> Dit is zeer vergelijkbaar met de 30-dagen mortaliteit voor het implanteren van de MH-II in het UMC Utrecht (10.1%, 7/69). Dit laatste cijfer wordt in ons model gebruikt en de onzekerheid wordt weerspiegelt door een beta-verdeling. Vervolgens modelleren we de kans op overleven na 1 (68%, 95%BI 60 – 76) en 2 jaar (58%, 95%BI 49 – 67) met een beta-verdeling (Tabel 27). Dit komt neer op een maandelijkse mortaliteit van gemiddeld 2.5% tussen de tweede en de 12<sup>e</sup> maand en 1.32% gedurende het tweede jaar. Er werd een strikte correlatie opgelegd tussen de waarden van de kansverdelingen om zodoende onlogische waarden te vermijden (i.e. zodat de mortaliteit na 2 jaar altijd groter is dan die na 1 jaar).

## **B) REHOSPITALISATIES**

Het aantal rehospitalisaties in de HM-II groep is gebaseerd op de HeartMate II Destination Therapy Trial.<sup>2</sup> Het aantal rehospitalisaties bedraagt 2.64 per patiëntjaar of 0.22 per patiëntmaand. Een uniforme verdeling (+/-50%) wordt gebruikt om de grote onzekerheid omtrent deze waarde te modelleren.

Voor de OPT groep is er geen directe meting beschikbaar en is het niet duidelijk of er meer of minder hospitalisaties per patiëntjaar zijn. De REMATCH trial vermeldt de mediane overleving en aantal dagen in het ziekenhuis (losstaand van het aantal dagen voor toedienen medicatie en LVAD implantatie) voor zowel de OPT als LVAD groep. Op basis van deze data kan ingeschat worden dat OPT patiënten 16% van hun tijd gehospitaliseerd (24/150 dagen)



zijn tov 21.6% met een eerste-generatie LVAD (88/408 dagen) na ontslag uit het ziekenhuis voor de initiële LVAD implantatie.<sup>1</sup> Dit komt overeen met 25.8% minder (16% tov 21.6%) hospitalisatietijd voor OPT tov een eerste-generatie LVAD. De HeartMate II Destination Therapy Trial vermeldt 4.25 rehospitalisaties bij de patiënten met een eerste-generatie LVAD tov 2.64 met een tweede-generatie LVAD per patiëntjaar. Indien we dezelfde verhouding tussen OPT en LVAD uit de REMATCH trial hierop zouden toepassen komt dit neer op 3.15 (=  $4.25 \times (1 - 25.8\%)$ ) rehospitalisaties per patiëntjaar in de OPT groep, of ongeveer 20% meer dan met een HM-II (3.15 tov 2.64). Aangezien dit een heel onzekere inschatting is nemen we dit op in een scenario analyse waarbij dit percentage zowel 0% alsook 40% wordt verondersteld (zie 6.1.12).

### C) EXTRAPOLATIES

De resultaten van de trials hebben een opvolgperiode van 2 jaar. De tijdshorizon van het model is levenslang. Na twee jaar wordt de maandelijkse kans op overlijden geëxtrapoleerd. Er werden drie mogelijke extrapolaties toegepast: 1) de maandelijkse kans op overlijden blijft constant doorheen de tijd (exponentiële overleving); 2) de maandelijkse kans op overlijden neemt toe met de absolute stijging in de kans op overlijden voor de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en man/vrouw verhouding; 3) de maandelijkse kans op overlijden neemt toe met de relatieve stijging in de kans op overlijden voor de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en man/vrouw verhouding. Hiervoor wordt er gebruik gemaakt van de afgeronde kans op overlijden op basis van de Nederlandse sterftetafel 2003-2008 gepubliceerd door het Actuarieel Genootschap & Actuarieel Instituut (AG&AI) ([www.ag-ai.nl/download/7693-AG-tafel+2003-2008DEF.pdf](http://www.ag-ai.nl/download/7693-AG-tafel+2003-2008DEF.pdf)). De tweede vorm van extrapolatie zal in het basisscenario gebruikt worden. De andere twee mogelijkheden worden als extrapolatie scenario's gemodelleerd (6.1.12).

In het model met mortaliteit op vaste tijdstippen wordt er verondersteld dat patiënten in de OPT groep allemaal overleden zijn na 3 jaar (met een lineair maandelijks aantal sterftegevallen gedurende het 3<sup>e</sup> jaar). In de LVAD groep wordt de mortaliteit in het tweede jaar (die lager is dan tijdens het eerste jaar) gebruikt om verder te extrapoleren.

---

#### 6.1.10 WAARDEREN VAN KWALITEIT VAN LEVEN EN QALY'S

Overleving is van groot belang, maar de kwaliteit van leven mag niet uit het oog worden verloren. *“Indien een kosten-utiliteitsanalyse wordt uitgevoerd moeten waarderingen voor de gezondheidstoestanden van de patiënten worden bepaald om het aantal 'quality adjusted life years' (QALY's) te berekenen. Zowel de waarderingen als de overlevingsgegevens moeten apart worden gerapporteerd.”*<sup>88</sup> Aangezien we in deze studie geen primair onderzoek uitvoeren naar de levenskwaliteit baseren we ons op reeds gepubliceerde waarderingen voor verschillende gezondheidstoestanden in ons model.

De mogelijkheid om de patiënt uit het ziekenhuis te ontslaan en zo goed als mogelijk zelfstandig thuis te laten leven kan een grote impact hebben op de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving. De trials hebben aangetoond dat de levenskwaliteit met een LVAD beter is dan met optimale medicamenteuze behandeling (deel 4.3.2 en Tabel 18).

In een CUA maken we gebruik van utiliteiten om de levensjaren aan te passen voor kwaliteit van leven. Voor economische evaluaties wordt gebruik gemaakt van generische instrumenten voor het meten van levenskwaliteit. Deze kunnen gebruikt worden voor het meten van levenskwaliteit, onafhankelijk van het ziektebeeld van de patiënt (in tegenstelling tot ziekte- of domeinspecifieke instrumenten). Daarnaast is het noodzakelijk dat de resultaten als een index tussen 0 en 1 worden uitgedrukt waarbij 0 dood betekent en 1 een perfecte gezondheid. Geen enkel van de instrumenten in de REMATCH of de HeartMate II Destination Therapy Trial laten toe een dergelijke index waarde te genereren. In de REMATCH studie werden twee subschalen van het generiek SF-36 instrument gemeten, hetgeen een profiel van de patiënt oplevert (en geen utiliteit tussen 0 (= dood) en 1 (= perfecte gezondheid)).

Een afzonderlijke zoekstrategie werd uitgevoerd voor het identificeren van studies die utiliteiten hebben gemeten bij patiënten met een LVAD. Een overzicht van de gebruikte zoektermen is beschikbaar in Appendix 11. Er werd slechts één studie geïdentificeerd die utiliteiten bij LVAD patiënten heeft gemeten.<sup>86</sup>

Deze studie van Moskowitz uit 1997<sup>86</sup> heeft op een directe manier utiliteitswaarden gemeten bij patiënten met een eerste-generatie LVAD als overbruggingstherapie. Er werd gebruik gemaakt van de 'standard gamble' methode om utiliteitsgewichten te meten voor drie gezondheidstoestanden: voor LVAD implantatie, tijdens LVAD ondersteuning, en na harttransplantatie. De studie includeerde 29 patiënten. De levenskwaliteit voor implantatie werd bevraagd bij de helft van deze groep (N=14). Tien patiënten konden niet ondervraagd worden omdat ze te verzwakt waren en/of een mislukte bypass achter de rug hadden. De andere vijf waren niet tijdig ter beschikking omdat het toestel in urgentie geïmplanteed werd. Tijdens LVAD ondersteuning werden 20 patiënten ondervraagd. Van de negen niet ondervraagde patiënten waren er reeds vijf overleden, twee te verzwakt en twee die een interview weigerden. Na de harttransplantatie (N=17) werden er 11 patiënten ondervraagd. De utiliteit was 0.548 ( $\pm 0.276$ , 95%BI 0.389 – 0.708) voor implantatie, 0.809 ( $\pm 0.136$ , 95%BI 0.745 – 0.873) tijdens LVAD ondersteuning, en 0.964 ( $\pm 0.089$ , 95%BI, 0.902 - 1) na harttransplantatie. Deze verschillen waren significant verschillend voor patiënten die gedurende alle drie de gezondheidstoestanden werden ondervraagd ( $p = 0.0009$ ).

De utiliteitswaarden van deze studie voor en tijdens LVAD ondersteuning werden gebruikt in alle voorgaande CUA (zie 5.3.4). Wegens gebrek aan betere data worden deze utiliteitswaarden ook gebruikt in het huidig model voor de OPT en LVAD groep, respectievelijk, waarbij elke levensmaand vermenigvuldigd wordt met de utiliteitswaarde. De onzekerheid omtrent de utiliteiten wordt door middel van een beta-verdeling opgenomen (Tabel 27).

### 6.1.11 KOSTENIDENTIFICATIE, -METING EN -WAARDERING

*“Voor de identificatie, de meting en de waardering van de kosten moet, waar mogelijk gebruik worden gemaakt van de CVZ Handleiding voor kostenonderzoek.<sup>89</sup> Het doel van het gebruik van deze handleiding is het bevorderen van de uniformiteit en standaardisering van kostenmeting en -waarderingen in farmaco-economische evaluaties.”<sup>88</sup>* In de loop van het onderzoek werd een geactualiseerde versie van de 'Handleiding voor kostenonderzoek' gepubliceerd (publicatiedatum op website CVZ: 15 januari 2011).<sup>32</sup> De indeling van

kostencategorieën en eenheden is gebaseerd op de oorspronkelijke handleiding. De recent gepubliceerde handleiding wordt gebruikt voor de waardering van kosteneenheden.

## A) KOSTENIDENTIFICATIE

*“In farmaco-economische evaluaties uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief moeten zowel de directe als de indirecte kosten binnen en buiten de gezondheidszorg meegenomen worden. De indirecte kosten binnen de gezondheidszorg die niet gerelateerd zijn aan de behandeling moeten buiten beschouwing gelaten worden. Wanneer er sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (ook wel productiviteitskosten genoemd) moeten die berekend worden met behulp van de frictiekostenmethode. Alle kostencategorieën moeten apart worden vermeld. Voor de productiviteitskosten moet een analyse met en een analyse zonder deze kosten uitgevoerd en gerapporteerd worden.”<sup>88</sup>*

### *Directe kosten binnen de gezondheidszorg*

*“Deze kostencategorie omvat alle medische kosten die geïnduceerd worden door de behandeling, bijvoorbeeld de kosten van medicatie, diagnostiek, ziekenhuisopname, etc. Hiertoe behoren ook de kosten van de behandeling van bijwerkingen.”<sup>88</sup>* De volgende eenheden werden geïdentificeerd:

- Verpleegdagen op intensive care (IC)
- Verpleegdagen ziekenhuis
- Beeldvormende onderzoeken
- Laboratoriumonderzoeken
- Bloedproducten
- Functieonderzoeken
- Fysiotherapie
- Diëtetiek
- Maatschappelijk werk
- Geneesmiddelen
- Polikliniekbezoeken
- LVAD HeartMate II
- Toebehoren voor LVAD
- (Huisartsconsulten)<sup>c</sup>
- (Thuiszorg)

---

<sup>c</sup> Eenheden tussen haakjes werden uiteindelijk niet opgenomen wegens een gebrek aan data. Dit wordt verder toegelicht in het onderdeel ‘Overige kosten: (tijds)kosten (in)formele hulpverleners en productiviteitskosten’.

### *Directe kosten buiten de gezondheidszorg*

*“Een voorbeeld van directe kosten buiten de gezondheidszorg ten gevolge van een behandeling zijn de reiskosten van de patiënt.”*<sup>88</sup> De volgende eenheden werden overwogen:

- Reiskosten
- (Tijdskosten informele hulpverleners)

### *Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitskosten)*

*“In farmaco-economische evaluaties moeten de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg gewaardeerd worden met behulp van de frictiekostenmethode. De gedachte achter de frictiekostenmethode is dat de kosten van productiviteitsverliezen afhankelijk zijn van de tijd die een werkgever nodig heeft om een zieke werknemer te vervangen, de frictieperiode. Vervolgens zijn er na deze periode nauwelijks meer productiviteitskosten”*<sup>88</sup>

- (Productiviteitskosten)

## **B) KOSTENMETING EN KOSTENWAARDERING**

*“Na de identificatie van de kostensoorten die in de analyse moeten worden meegenomen, worden de kosten gemeten.”*<sup>88</sup> Dit gebeurt aan de hand van de financiële gegevens die het UMC Utrecht anonimem ter beschikking heeft gesteld. We merken op dat tussentijdse resultaten van het model wezen op relatief hoge ICERs. Op basis hiervan werd er verkozen om in geval van twijfel rond de centrale waarde van bepaalde kosten het meest gunstige alternatief in acht te nemen. De implicaties van deze keuze worden in de discussie besproken (hoofdstuk 8).

*“De geïdentificeerde- en gemeten kosteneenheden moeten vervolgens gewaardeerd worden in monetaire eenheden.”*<sup>88</sup> Voor context-specifieke kosten wordt in eerste instantie nagegaan welke data aangeleverd kunnen worden via bestaande databanken (bijvoorbeeld medicijnkosten via Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>) en Medicijnkosten (<http://www.medicijnkosten.nl/>), kosten van interventies via bestaande nationale databanken en ziekenhuisgegevens). Indien de nodige kosten niet geïdentificeerd kunnen worden in bestaande databanken zal voor de belangrijkste incrementele kosten een theoretische kost opgesteld worden. Hierbij zal gebruik gemaakt worden van de standaard rekenwaarden en kostprijzen die vermeld worden in de recent gepubliceerde handleiding voor kostenonderzoek.<sup>32</sup>

In de volgende delen wordt voor elke kostencategorie de kostenmeting en –waardering op een transparante manier weergegeven. De metingen zijn gebaseerd op de financiële gegevens van het UMC Utrecht van 69 patiënten die een LVAD hebben gekregen als overbruggingstherapie. Deze patiënten vormen momenteel de meest betrouwbare bron in Nederland om informatie te verzamelen omtrent de kosten voor het implanteren van een

LVAD als bestemmingstherapie. Voor het verzamelen van relevante kosten werden voor elke patiënt drie periodes afgebakend:<sup>d</sup>

- 1) De dag van implantatie tot en met de dag van ontslag uit het ziekenhuis:
  - a. Dag van implantatie: selectiecode 333299D (omschrijving: 'hart – inbrengen partieel kunsthart') of 333179I ('hart – implant. Left ventr.ass.device – intracorporeel')
  - b. Dag van ontslag: code 989201 ('ontslag na klinische opname')
- 2) De dag van opname in het ziekenhuis tot en met de dag vóór het implanteren van de HM-II:
  - a. Dag van opname: code 619997 ('190021 opnametarief')
  - b. Dag voor implantatie
- 3) De rehospitalisatieperiodes:
  - a. Opname na ontslag uit ziekenhuis voor initiële LVAD implantatie en de daaropvolgende ontslagdatum
  - b. Heropnames na explantatie of vervanging worden niet in acht genomen: code 335699B ('hart – verwijderen partieel kunsthart') en 333179D ('hart – verwijder. Left Ventr.Ass.Device – oa.abiomed')

Voor elke kostencategorie wordt de kostenmeting voor elk van deze drie periodes afzonderlijk weergegeven. De kosten vóór de implantatie van een LVAD worden in het model niet als een incrementele kost aanschouwd aangezien ook patiënten met een optimale medicamenteuze behandeling dergelijke kosten genereren (vb voor het bepalen van de status van de patiënt). Dit in tegenstelling tot de kosten na het implanteren van een LVAD die in het model wel volledig als incrementele kost worden opgenomen voor het implanteren van een steunhart. De kosten vóór implantatie worden louter informatief weergegeven.

Voor de kost van rehospitalisaties wordt er geopteerd om de gemiddelde kost te berekenen van alle rehospitalisaties met uitzondering van vervangingen (N=3) en explantaties (N=3). De kost van de resterende 69 rehospitalisaties wordt vervolgens gerapporteerd. Het opnemen van vervangingen en explantaties of het verder verfijnen van de selectie (vb door enkel rehospitalisaties te selecteren met een hartgerelateerd beeldvormend onderzoek) verhoogt de gemiddelde kost van een rehospitalisatie. Er wordt geopteerd om in het model rekening te houden met de algemene en relatief lagere rehospitalisatiekost. In onze discussie komen we terug op deze keuze. Het is niet duidelijk in welke mate een rehospitalisatie gemiddeld genomen meer of minder ernstig/kostelijk zal zijn voor OPT patiënten tov patiënten met een

---

<sup>d</sup> Initieel werd ook een vierde periode afgebakend: De 30 dagen voor de implantatie van een HM-II, met exclusie van de hospitalisatiedagen in de tweede afgebakende periode. Wegens het relatief irrelevante karakter van deze categorie wordt deze niet meer in acht genomen in dit rapport.

LVAD. In het model wordt verondersteld dat deze kost per rehospitalisatie gelijk is voor de beide groepen.

### Directe kosten binnen de gezondheidszorg

- Verpleegdagen in ziekenhuis en op intensive care (IC)

Het aantal hospitalisatiedagen wordt voor de drie periodes berekend door het identificeren van de dag van opname, implantatie en ontslag. Het aantal dagen dat de patiënt doorbrengt op IC wordt geïdentificeerd door de volgende codes: 190141 ('IC behandelgroep 3') en 190142 ('IC opnametoeslag groep 3'). Voor de waardering worden de referentieprijzen uit de CVZ handleiding voor kostenonderzoek uit 2010 gebruikt,<sup>32</sup> zijnde €575 voor een hospitalisatiedag en €2183 per dag op IC. De totale gemiddelde kost voor verpleegdagen na LVAD implantatie was ongeveer €42.400 (Tabel 28). Voor een rehospitalisatie was dit €7000.

Tabel 28: Kosten voor verpleegdagen en intensive care

	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>							
<i>Implantatie - einde hospitalisatie</i>							
Duur			40,9	4	101	3	142
Aantal dagen IC	€ 2.183	CVZ	11,7	3	38	2	68
Aantal gewone hospitalisatiedagen	€ 575	CVZ	29,2	0	78	0	108
<b>Totale kost (St.afw)</b>			<b>€ 42.378</b>	€ 9.605	€ 109.095	€ 6.549	€ 190.994
			(€ 30.590)				
<i>Opname - dag voor implantatie</i>							
Duur			12,3	0	46	0	86
Aantal dagen IC	€ 2.183	CVZ	0,8	0	9	0	18
Aantal gewone hospitalisatiedagen	€ 575	CVZ	11,5	0	46	0	86
<b>Totale kost (St.afw)</b>			<b>€ 8.348</b>	€ 0	€ 37.721	€ 0	€ 49.450
			(€ 9.519)				
<b>Rehospitalisaties</b>							
<i>Rehospitalisaties, excl. vervangingen en explantaties</i>							
Duur			11,7	2	44	2	75
Aantal dagen IC	€ 2.183	CVZ	0,2	0	3	0	5
Aantal gewone hospitalisatiedagen	€ 575	CVZ	11,5	2	44	2	70
<b>Totale kost (St.afw)</b>			<b>€ 7.028</b>	€ 1.150	€ 25.185	€ 1.150	€ 51.165
			(€ 8.209)				

CVZ: College voor zorgverzekeringen; Gem.: gemiddelde; IC: intensive care; LVAD: left ventricular assist device; Min.: minimum; Max.: maximum; St.afw: standaardafwijking.

- Beeldvormende onderzoeken

Een lijst van verrichtingcodes werd geselecteerd via de specialismecodes NUG (nucleaire geneeskunde) en RAD (radiodiagnostiek). De volgende codes werden opgenomen (Tabel 29).

Tabel 29: Lijst verrichtingcodes en omschrijving beeldvormende onderzoeken

Code	Omschrijving
381093	MRI SCHEDEL-SCHEDELINHOUD
381343	CT HERSENEN
381742	CT CAROTIDEN
382973	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS
385002	THORAX
385041	CT THORAX
385043	CT THORAX
385070	ECHO THORAX
385093	MRI THORAX
385142	CT HART
385143	CT HART
385190	MRI HART
387002	BUIKOVERZICHT
387042	CT BOVENBUIK
387070	ECHO BOVENBUIK
387077	ECHOGELEIDE ALS ASS. BIJ PUNCTIE ABDOMEN
380033B	INBRENGEN VENEUSE CATHETER
380042B	CT VATEN - PERFUSIE
380073C	DUPLEXSCAN - AORTO-ILIACAAL TRAJECT
380073D	DUPLEXSCAN - AORTO-ILIACAAL TRAJECT
382973A	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS
384173B	DUPLEXSCAN - A.SUBCLAVIA - TRUNCUS BRACHIOCEPHALICUS -
384173C	DUPLEXSCAN - A.SUBCLAVIA - TRUNCUS BRACHIOCEPHAL. -
385342A	CT AORTA - TOTAAL
385442A	CT A.PULMONALIS
388070A	ECHO ONDERBUIK

De kosten voor beeldvormend onderzoek zijn gebaseerd op NZa tarieven (Nederlandse Zorg autoriteit) van 2010 en worden weergegeven in Tabel 30. Enkel de onderzoeken die werden uitgevoerd bij minimum één patiënt in de relevante tijdsperiode worden opgenomen. Gemiddeld genomen bedraagt de kost ongeveer €1000 tijdens de hospitalisatieperiode na een LVAD implantatie.

Tabel 30: Kosten voor beeldvormend onderzoek

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>								
<i>Implantatie - einde hospitalisatie</i>								
381343	CT HERSENEN	€ 152,96	NZa	0,22	0	2,0	0	4
381742	CT CAROTIDEN	€ 152,96	NZa	0,04	0	0,3	0	2
385002	THORAX	€ 43,38	NZa	19,52	4,7	51,8	2	61
385043	CT THORAX	€ 187,21	NZa	0,20	0	1,3	0	3
385070	ECHO THORAX	€ 49,09	NZa	0,16	0	1,3	0	3
385143	CT HART	€ 187,21	NZa	0,07	0	1,0	0	1
387002	BUIKOVERZICHT	€ 43,38	NZa	0,12	0	1,0	0	3
387042	CT BOVENBUIK	€ 152,96	NZa	0,09	0	1,0	0	2
387070	ECHO BOVENBUIK	€ 49,09	NZa	0,28	0	2,0	0	4
380042B	CT VATEN - PERFUSIE	€ 237,43	NZa	0,04	0	0,3	0	2
380073D	DUPLEXSCAN - AORTO-ILIAAAL TRAJECT	€ 49,09	NZa	0,01	0	0	0	1
382973A	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS	€ 118,72	NZa	0,06	0	1,0	0	1
385342A	CT AORTA - TOTAAL	€ 187,21	NZa	0,03	0	0,3	0	1
385442A	CT A.PULMONALIS	€ 187,21	NZa	0,07	0	1,0	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 1.015</b>	€ 295	€ 3.300	€ 217	€ 3.453
				(€ 744)				
<i>Opname - dag voor implantatie</i>								
381343	CT HERSENEN	€ 152,96	NZa	0,03	0	0,3	0	1
381742	CT CAROTIDEN	€ 152,96	NZa	0,01	0	0,0	0	1
382973	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS	€ 118,72	NZa	0,01	0,0	0,0	0	1
385002	THORAX	€ 43,38	NZa	4,16	0,0	14,3	0	19
385041	CT THORAX	€ 187,21	NZa	0,01	0,0	0,0	0	1
385043	CT THORAX	€ 187,21	NZa	0,04	0	1,0	0	1
385070	ECHO THORAX	€ 49,09	NZa	0,01	0	0,0	0	1
385190	MRI HART	€ 152,96	NZa	0,03	0	0,3	0	1
387002	BUIKOVERZICHT	€ 43,38	NZa	0,03	0	0,3	0	1
387042	CT BOVENBUIK	€ 152,96	NZa	0,01	0	0,0	0	1
387070	ECHO BOVENBUIK	€ 49,09	NZa	0,29	0	1,0	0	1
380042B	CT VATEN - PERFUSIE	€ 237,43	NZa	0,01	0	0,0	0	1
380073C	DUPLEXSCAN - AORTO-ILIAAAL TRAJECT	€ 49,09	NZa	0,01	0	0,0	0	1
380073D	DUPLEXSCAN - AORTO-ILIAAAL TRAJECT	€ 49,09	NZa	0,07	0	1	0	1
382973A	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS	€ 118,72	NZa	0,12	0	1,0	0	1
385442A	CT A.PULMONALIS	€ 187,21	NZa	0,01	0	0,0	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 247</b>	€ 0	€ 721	€ 0	€ 1.145
				(€ 222)				
<b>Rehospitalisaties</b>								
<i>Rehospitalisaties, excl. vervangingen en explantaties</i>								
381343	CT HERSENEN	€ 152,96	NZa	0,14	0	1,0	0	5
381742	CT CAROTIDEN	€ 152,96	NZa	0,04	0	1,0	0	1
385002	THORAX	€ 43,38	NZa	2,04	0,0	8,6	0	17
385041	CT THORAX	€ 187,21	NZa	0,01	0,0	0,0	0	1
385043	CT THORAX	€ 187,21	NZa	0,03	0	0,3	0	1
385070	ECHO THORAX	€ 49,09	NZa	0,01	0	0,0	0	1
385142	CT HART	€ 187,21	NZa	0,01	0	0,0	0	1
385143	CT HART	€ 187,21	NZa	0,07	0	1,0	0	1
387002	BUIKOVERZICHT	€ 43,38	NZa	0,04	0	0,3	0	2
387070	ECHO BOVENBUIK	€ 49,09	NZa	0,30	0	3,0	0	3
380042B	CT VATEN - PERFUSIE	€ 237,43	NZa	0,04	0	1,0	0	1
382973A	DUPLEXSCAN - ARTERIEN HALS	€ 118,72	NZa	0,01	0	0,0	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 171</b>	€ 0	€ 803	€ 0	€ 1.689
				(€ 263)				



- Laboratoriumonderzoeken

Alle verrichtingcodes onder de volgende specialismecodes werden initiëel geselecteerd: LAB (laboratorium) en KCL (klinische chemie) en KLG (klinische genetica). Op een totaal van 190.243 geregistreerde verrichtingen werden de dummy code 379998 (N=32.379) en alle 98-dummy codes (N=20.149) uitgesloten. Het uitvoeren van een bepaalde test wordt niet door dergelijke dummy-codes vertegenwoordigd. De 71-codes (N=2807) vertegenwoordigen bloedproducten en worden afzonderlijk weergegeven (zie verder). Van de resterende 134.908 relevante geregistreerde verrichtingen waren er 119 (0.09%) die geen tarief hadden. Deze werden ook voor verdere analyse uitgesloten.

De kosten voor laboratoriumonderzoeken worden bepaald op basis van de financiële administratie van het UMC Utrecht. De kosten voor afname van materiaal worden verrekend aan het zogenaamde ordertarief, hetgeen volgens de CVZ handleiding voor kostenonderzoek €12,90 bedroeg in 2009. In de berekening werd de kost van de verrichtingscode 379999 ('kosten order afname-aanname lab') herberekend volgens dit ordertarief (Tabel 31). Zodoende bedraagt de gemiddelde kost voor laboratoriumonderzoeken ongeveer €2300 tijdens de hospitalisatieperiode na een LVAD implantatie.

Tabel 31: Kosten voor laboratoriumonderzoeken

		Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>								
<i>Implantatie - einde hospitalisatie</i>								
Onaangepaste totale kost	(1)		UMCU	€ 1.704	€ 616	€ 4.244	€ 407	€ 6.660
Onaangepaste kost afnames	(2)		UMCU	€ 680	€ 244	€ 1.649	€ 115	€ 2.458
Kost laboratoriumtesten excl. afnamekos	(1) - (2)		UMCU	€ 1.024	€ 270	€ 2.595	€ 258	€ 4.202
Aantal afnames			UMCU	100,4	36	243,6	17	363
Aangepaste kost afnames	(3)	€ 12,90	CVZ	€ 1.296	€ 464	€ 3.142	€ 219	€ 4.683
<b>Totale kost (St.afw)</b>	(1) - (2) + (3)			<b>€ 2.319</b>	€ 828	€ 5.737	€ 541	€ 8.885
				(€ 1.440)				
<i>Opname - dag voor implantatie</i>								
Onaangepaste totale kost	(1)		UMCU	€ 605	€ 0	€ 1.659	€ 0	€ 2.394
Onaangepaste kost afnames	(2)		UMCU	€ 180	€ 0	€ 602	€ 0	€ 792
Kost laboratoriumtesten excl. afnamekos	(1) - (2)		UMCU	€ 425	€ 0	€ 1.256	€ 0	€ 1.602
Aantal afnames			UMCU	26,6	0	88,9	0	117
Aangepaste kost afnames	(3)	€ 12,90	CVZ	€ 343	€ 0	€ 1.147	€ 0	€ 1.509
<b>Totale kost (St.afw)</b>	(1) - (2) + (3)			<b>€ 768</b>	€ 0	€ 2.142	€ 0	€ 3.111
				(€ 650)				
<b>Rehospitalisaties</b>								
<i>Rehospitalisaties, excl. vervangingen en explantaties</i>								
Onaangepaste totale kost	(1)		UMCU	€ 334	€ 35	€ 1.561	€ 0	€ 1.884
Onaangepaste kost afnames	(2)		UMCU	€ 127	€ 7	€ 635	€ 0	€ 718
Kost laboratoriumtesten excl. afnamekos	(1) - (2)		UMCU	€ 207	€ 21	€ 916	€ 0	€ 1.173
Aantal afnames			UMCU	18,7	1	93,8	0	106
Aangepaste kost afnames	(3)	€ 12,90	CVZ	€ 242	€ 13	€ 1.210	€ 0	€ 1.367
<b>Totale kost (St.afw)</b>	(1) - (2) + (3)			<b>€ 449</b>	€ 41	€ 2.137	€ 0	€ 2.528
				(€ 511)				

- Bloedproducten

De lijst met 71-verrichtingcodes (Tabel 32) werd geselecteerd voor verdere analyse.

Tabel 32: Lijst verrichtingcodes en omschrijving bloedproducten

Code	Omschrijving
710009	VERS PLASMA
710072	TROMBOCYTEN - LEUKO VERWIJDERD - 5 DONOREENHEDEN
710170	GEFILTREERD ERYTHROCYTENCONCENTRAAT
710188	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD
710189	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD - BESTRAALD
710290	AFERESEPLASMA GESPLITST FQ1 EN FQ2
713103	GEFILTR. TROMBO. CONC. - 5 RANDOM DONOREN
713104	GEFILTR. TROMBO. CONC. - 5 RANDOM DONOREN - BESTRAALD

Voor de waardering van deze bloedproducten wordt gebruik gemaakt van de CVZ referentieprijzen die gebaseerd zijn op de prijzen die de Stichting Sanquin Bloedvoorziening aan ziekenhuizen in rekening brengt. De handleiding voor kostenonderzoek vermeldt de referentieprijzen voor drie van de meest gangbare bloedproducten: 'Erythrocyten, leukocyten verwijderd, in SAGM (Saline, Adenine, Glucose en Mannitol)', €201 (275ml); 'Trombocyten, 5E samengevoegd, in plasma, leukocyten verwijderd', €485 (300ml); en 'Aferese plasma in citraat, vers bevroren, leukocyten verwijderd, virus beveiligd', €173 (300ml).<sup>32</sup> Bij afwezigheid van tarieven voor andere bloedproducten werd het tarief van het dichtstbijzijnde bloedproduct in rekening gebracht (Tabel 33). De gemiddelde kost aan bloedproducten bedroeg ongeveer €4800 in de periode tussen de LVAD implantatie en ontslag uit het ziekenhuis.

Tabel 33: Kosten voor bloedproducten

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>								
<i>Implantatie - einde hospitalisatie</i>								
710009	VERS PLASMA	€ 173	CVZ	2,80	0	24,4	0	34
710072	TROMBOCYTEN - LEUKO VERWIJDERD - 5 DONOREENHEDEN	€ 485	CVZ	1,62	0	8,3	0	11
710170	GEFILTREERD ERYTHROCYTENCONCENTRAAT	€ 201	CVZ	3,35	0	26,6	0	40
710188	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD	€ 201	CVZ	7,74	0	38,8	0	72
710290	AFERESEPLASMA GESPLITST FQ1 EN FQ2	€ 173	CVZ	5,35	0	25,6	0	35
713103	GEFILTR. TROMBO. CONC. - 5 RANDOM DONOREN	€ 485	CVZ	0,10	0	1,3	0	3
713104	GEFILTR. TROMBO. CONC. - 5 RANDOM DONOREN - BESTRAALD	€ 485	CVZ	0,67	0	5,9	0	12
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 4.797</b>	€ 242	€ 18.083	€ 0	€ 23.162
				(€ 4.935)				
<i>Opname - dag voor implantatie</i>								
710072	TROMBOCYTEN - LEUKO VERWIJDERD - 5 DONOREENHEDEN	€ 485	CVZ	0,52	0	8,3	0	10
710170	GEFILTREERD ERYTHROCYTENCONCENTRAAT	€ 201	CVZ	0,41	0	4,6	0	6
710188	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD	€ 201	CVZ	2,68	0	29,8	0	35
710189	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD - BESTRAALD	€ 201	CVZ	0,03	0	0,0	0	2
710290	AFERESEPLASMA GESPLITST FQ1 EN FQ2	€ 173	CVZ	1,78	0	26,8	0	35
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 1.188</b>	€ 0	€ 14.936	€ 0	€ 17.739
				(€ 3.588)				
<b>Rehospitalisaties</b>								
<i>Rehospitalisaties, excl. vervangingen en explantaties</i>								
710009	VERS PLASMA	€ 173	CVZ	0,20	0	0,0	0	14
710072	TROMBOCYTEN - LEUKO VERWIJDERD - 5 DONOREENHEDEN	€ 485	CVZ	0,03	0	0,0	0	2
710170	GEFILTREERD ERYTHROCYTENCONCENTRAAT	€ 201	CVZ	0,59	0	5,9	0	24
710188	ERYTHROCYTEN IN SAGM - LEUKOCYTEN VERWIJDERD	€ 201	CVZ	0,81	0	6,0	0	10
710290	AFERESEPLASMA GESPLITST FQ1 EN FQ2	€ 173	CVZ	0,03	0	0,0	0	2
713104	GEFILTR. TROMBO. CONC. - 5 RANDOM DONOREN - BESTRAALD	€ 485	CVZ	0,03	0	0,0	0	2
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 351</b>	€ 0	€ 2.312	€ 0	€ 8.216
				(€ 1.108)				

SAGM: Saline, Adenine, Glucose en Mannitol

- Functieonderzoeken

Voor de analyse van functieonderzoeken werden alle verrichtingcodes op de afdelingen B711 (hartfunctie), B712 (hartcatheterisatiekamer) en B730 (longfunctie) uit de ziekenhuisadministratie geselecteerd. Tabel 34 geeft een overzicht van alle verrichtingcodes en hun omschrijving.

Tabel 34: Lijst verrichtingcodes en omschrijving functieonderzoeken

Code	Omschrijving
33694	PERIF.VATEN - DOPPLER MET EVENTUELE POLSVOLUMERECORDING
39746	E.M.G. - MACRO-ELEKTROMYOGRAFISCH ONDERZOEK
72410	O2-VERZADIGING ARTERIELE BLOED
72414	BLOEDGASSEN PH - PCO2 - PO2 - STAND.BICARBON. ARTERIEEL
332485	BRONCHUS - BRONCHOSCOPIE MET LAVAGE
332610	PLEURA - PUNCTIE - DIAGNOSTISCH
333204	HART - LI KATHETERISATIE MET CORONAIR ANGIOGRAM
333242	HART - IMPLANTATIE PACEMAKER - PERMANENT
333243	HART - IMPLANTATIE PACEMAKER - TIJDELIJK
333280	HART - BEHANDELING MET DE CARDIOVERTER
333291	HART - BIOPSIE MYOCARD
339192	BRONCHUS - SCOPIE DIAGNOSTISCH MBV.FIBERSCOOP
339757	E.C.G. - HOLTER-CARDIOGRAM - NORMAAL
339759	E.C.G. - VERSLAG CARD.-INTERNIST VOOR SPEC.-HUISARTS
339946	HART - ANGINA PECTORIS PROVOCATIE TEST
385000	DOORLICHTING ZONDER OPNAME THORAX
682761	PACEMAKER - 1-DRAADS
682762	PACEMAKER - 2-DRAADS
683040	CARDIOVASCULAIRE STENT
332480A	BRONCHUS - FLEXIBELE THERAPEUTISCHE BRONCHOSCOPIE
332600D	THORAX - ZUIGDRAINAGE BEHANDELING ALS ZELFST.INGREEP
333109S	PTCA - MEERTAK OF HOOFDST.OPH.-VERW.STENOS.COR.ART.-KLIN.
333174A	AORTA - PERCUTAAN INBR. BALLONPOMP - ZELFST.INGREEP
333201A	HART - KATHETERISATIE RECHTS
333201B	HART - RE KATH. MET RE VENTRIKEL ANGIOGRAM
333207E	HART - RE-LI KATHETERISATIE MET LI VENTR.ANGIOGRAM
333207J	HART - LI-RE KATHETERISATIE MET CORONAIR ANGIOGRAM
333234D	INTRACORONAIR FYSIOLOGISCH ONDERZOEK - KLINISCH
333255G	HART - BEPALEN DREMPELWAARDE INW.CARD.DEFIBRILLATOR
333288C	HART - VERVANGEN ICD DRAAD - TRANSVENEUS
333291A	HART - MYOCARDBIOPSIE VIA V.FEMORALIS
333291B	HART - MYOCARDBIOPSIE MET RE KATHETERISATIE
333291C	HART - MYOCARDBIOPSIE VIA V.FEMORALIS MET RE KATH.
333292B	HART - ICD - - IMPLANTATIE DEFIBRILLATOR
333292C	HART - IMPLANTATIE BIVENTRICULAIRE ICD
333297B	PCTA - ACUTE TER OPH.-VERW.STENOSEN COR.ART. - KLINISCH
333298N	HART - KATH.ABLATIE L.VENTR. - KLINISCH
333298Q	HART - KATH.ABLATIE R.VENTR - KLINISCH
333299E	HART - SLUITEN ASD DMV PARAPLU-KATHETER
339484E	HART - ECHOGRAFIE TRANSOESOFAGAAL
339494C	HART - DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE 2-DIMENS. M.MODE
339750D	HART - DOORMETEN PACEMAKER
339750E	HART - DOORMETEN INWENDIGE CARD.DEFIBRILLATOR-AICD
339830D	ARTERIE - PUNCT.-TEST PO2-PH-PCO2 VOOR-TIJD.INADEM.O2
339833G	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.VR-NA BRONCH.VERW
339833H	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAPAC.-ZND BRONCHVERW
339833P	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.-NA BRONCH.VERW.
339836A	LONGFUNCTIE - RESIDUBEPALING
339837D	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE
339839L	LONGFUNCTIE - FLOW VOLUME METING
339839M	LONGFUNCTIE - CO DIFFUSIE
339844C	LONGFUNCTIE - ERGOMETRIE - EENVOUDIG ONDERZOEK
339844R	HART - KLEPFILM DOOR CARDIOLOOG
339845A	FUNCT.ONDERZ- ERGOMETRIE MET VENTILATIE GEGEVENS
339932B	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM MET FARMACA
339932H	SPIROMETRIE - VOOR EN NA MEDICATIE
339932M	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM VOOR EN NA FARMACA
339932N	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE NA MEDICATIE
378400A	P02 ARTERIEEL DMV ZUURSTOF ELECTRODE BLOED

Waar mogelijk werd gebruik gemaakt van de NZa tarieven, omdat deze een redelijke weerspiegeling zijn van de werkelijke kosten.<sup>32</sup> Indien een dergelijk tarief niet beschikbaar was werd het interne verrekentarieef uit de financiële administratie van het UMC Utrecht toegepast (slechts 1 geval). Tot slot werden een achttal codes niet opgenomen in de kostprijsberekening aangezien er geen NZa noch een UMCU-tarief voorhanden was. Dit heeft minimale implicaties op de gemiddelde kost aangezien het volume voor deze verrichtingcodes miniem was. De gemiddelde kost voor functieonderzoek tussen de dag van LVAD implantatie en ontslag uit het ziekenhuis bedroeg iets meer dan €400 (Tabel 35).

Tabel 35: Kosten voor functieonderzoeken (deel 1/3)

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>								
<i>Implantatie - einde hospitalisatie</i>								
33694	PERIF.VATEN - DOPPLER MET EVENTUELE POLSVOLUMERECORDING	€ 37,67	NZa	0,43	0	3,0	0	4
332485	BRONCHUS - BRONCHOSCOPIE MET LAVAGE	€ 343,79	NZa	0,01	0	0,0	0	1
333243	HART - IMPLANTATIE PACEMAKER - TIJDELIJK	NA		0,01	0	0,0	0	1
333280	HART - BEHANDELING MET DE CARDIOVERTER	NA		0,17	0	1,3	0	7
333291	HART - BIOPSIE MYOCARD	€ 754,61	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339192	BRONCHUS - SCOPIE DIAGNOSTISCH MBV.FIBERSCOOP	€ 343,79	NZa	0,13	0	1,3	0	3
339759	E.C.G. - VERSLAG CARD.-INTERNIST VOOR SPEC.-HUISARTS	€ 17,12	NZa	10,93	1,7	28,7	1	38
332480A	BRONCHUS - FLEXIBELE THERAPEUTISCHE BRONCHOSCOPIE	€ 343,79	NZa*	0,09	0	1,0	0	3
333201A	HART - KATHETERISATIE RECHTS	€ 754,61	NZa	0,06	0	1,0	0	1
333299E	HART - SLUITEN ASD DMV PARAPLU-KATHETER	NA		0,01	0	0,0	0	1
339484E	HART - ECHOGRAFIE TRANSOESOFAGAAL	€ 37,67	NZa	0,32	0	2,0	0	3
339494C	HART - DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE 2-DIMENS. M.MODE	€ 37,67	NZa	0,99	0	3,0	0	4
339750D	HART - DOORMETEN PACEMAKER	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339750E	HART - DOORMETEN INWENDIGE CARD.DEFIBRILLATOR-AICD	€ 37,67	NZa	0,33	0	2,6	0	4
339833G	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.VR-NA BRONCH.VERW	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339833P	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.-NA BRONCH.VERW.	€ 17,12	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339837D	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE	€ 17,12	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339839L	LONGFUNCTIE - FLOW VOLUME METING	€ 17,12	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339839M	LONGFUNCTIE - CO DIFFUSIE	€ 37,67	NZa	0,06	0	1,0	0	1
339844C	LONGFUNCTIE - ERGOMETRIE - EENVOUDIG ONDERZOEK	€ 93,44	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339932B	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM MET FARMACA	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339932H	SPIROMETRIE - VOOR EN NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339932M	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM VOOR EN NA FARMACA	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339932N	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 411</b>	€ 81	€ 1.639	€ 17	€ 2.421
				(€ 434)				

NA: niet aanwezig bij NZa of interne tarievenlijst.

\* Het tarief van 'BRONCHUS - STARRE THERAPEUTISCHE BRONCHOSCOPIE' werd opgenomen (wegens geen tariefvermelding bij flexibele therapeutische bronchoscopie).

Tabel 36: Kosten voor functieonderzoeken (deel 2/3)

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>LVAD hospitalisatie</b>								
<i>Opname - dag voor implantatie</i>								
33694	PERIF.VATEN - DOPPLER MET EVENTUELE POLSV	€ 37,67	NZa	0,45	0	2,3	0	4
333204	HART - LI KATHETERISATIE MET CORONAIR ANGIOGRAM	€ 754,61	NZa	0,03	0	0,3	0	1
333280	HART - BEHANDELING MET DE CARDIOVERTER	NA		0,03	0	0,3	0	1
333291	HART - BIOPSIE MYOCARD	€ 754,61	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339192	BRONCHUS - SCOPIE DIAGNOSTISCH MBV.FIBERSCOOP	€ 343,79	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339759	E.C.G. - VERSLAG CARD.-INTERNIST VOOR SPEC.-HUISARTS	€ 17,12	NZa	3,45	0	10,0	0	15
385000	DOORLICHTING ZONDER OPNAME THORAX	€ 43,38	NZa	0,01	0	0,0	0	1
683040	CARDIOVASCULAIRE STENT	NA		0,04	0	0,3	0	2
332480A	BRONCHUS - FLEXIBELE THERAPEUTISCHE BRONCHOSCOPIE	€ 343,79	NZa*	0,01	0	0,0	0	1
333174A	AORTA - PERCUTAAN INBR. BALLONPOMP - ZELFST.INGREEP	NA		0,06	0	1,0	0	1
333201A	HART - KATHETERISATIE RECHTS	€ 754,61	NZa	0,51	0	2,3	0	4
333255G	HART - BEPALEN DREMPELWAARDE INW.CARD.DEFIBRILLATOR	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
333297B	PCTA - ACUTE TER OPH.-VERW.STENOSEN COR.ART. - KLINISCH	NA		0,03	0	0,3	0	1
339484E	HART - ECHOGRAFIE TRANSOESOFAGAAL	€ 37,67	NZa	0,06	0	1,0	0	1
339494C	HART - DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE 2-DIMENS. M.MODE	€ 37,67	NZa	0,84	0	2,3	0	4
339750E	HART - DOORMETEN INWENDIGE CARD.DEFIBRILLATOR-AICD	€ 37,67	NZa	0,22	0	1,3	0	2
339833G	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.VR-NA BRONCH.VERW	€ 37,67	NZa	0,04	0	1,0	0	1
339833H	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAPAC.-ZND BRONCHVERW	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339833P	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.-NA BRONCH.VERW.	€ 17,12	NZa	0,07	0	1,0	0	1
339836A	LONGFUNCTIE - RESIDUBEPALING	€ 46,80	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339837D	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE	€ 17,12	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339839L	LONGFUNCTIE - FLOW VOLUME METING	€ 17,12	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339839M	LONGFUNCTIE - CO DIFFUSIE	€ 37,67	NZa	0,13	0	1,0	0	1
339932B	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM MET FARMACA	€ 37,67	NZa	0,07	0	1,0	0	1
339932H	SPIROMETRIE - VOOR EN NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,04	0	1,0	0	1
339932M	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM VOOR EN NA FARMACA	€ 37,67	NZa	0,06	0	1,0	0	1
339932N	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,04	0	1,0	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 562</b>	€ 0	€ 2.160	€ 0	€ 3.145
				(€ 661)				

NA: niet aanwezig bij NZa of interne tarievenlijst.

\* Het tarief van 'BRONCHUS - STARRE THERAPEUTISCHE BRONCHOSCOPIE' werd opgenomen (wegens geen tariefvermelding bij flexibele therapeutische bronchoscopie).

Tabel 37: Kosten voor functieonderzoeken (deel 3/3)

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<b>Rehospitalisaties</b>								
<i>Rehospitalisaties, excl. vervangingen en explantaties</i>								
33694	PERIF.VATEN - DOPPLER MET EVENTUELE POLSVOLUMERECORDING	€ 37,67	NZa	0,10	0	1,0	0	4
339759	E.C.G. - VERSLAG CARD.-INTERNIST VOOR SPEC.-HUISARTS	€ 17,12	NZa	2,70	0	15,6	0	35
333201A	HART - KATHETERISATIE RECHTS	€ 754,61	NZa	0,06	0	1,0	0	1
333298N	HART - KATH.ABLATIE L.VENTR. - KLINISCH	NA		0,01	0	0,0	0	1
333298Q	HART - KATH.ABLATIE R.VENTR - KLINISCH	NA		0,01	0	0,0	0	1
339484E	HART - ECHOGRAFIE TRANSOESOFAGAAL	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339494C	HART - DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE 2-DIMENS. M.MODE	€ 37,67	NZa	0,32	0	2,0	0	3
339750D	HART - DOORMETEN PACEMAKER	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339750E	HART - DOORMETEN INWENDIGE CARD.DEFIBRILLATOR-AICD	€ 37,67	NZa	0,12	0	1,0	0	2
339830D	ARTERIE - PUNCT.-TEST PO2-PH-PCO2 VOOR-TIJD.INADEM.O2	€ 26,73	Intern	0,01	0	0,0	0	1
339833G	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.VR-NA BRONCH.VERW	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339833P	LONGFUNCTIE - WEERST-ITGV-RV-TOT.LONGCAP.-NA BRONCH.VERW.	€ 17,12	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339839M	LONGFUNCTIE - CO DIFFUSIE	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339844C	LONGFUNCTIE - ERGOMETRIE - EENVOUDIG ONDERZOEK	€ 93,44	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339845A	FUNCT.ONDERZ- ERGOMETRIE MET VENTILATIE GEGEVENS	€ 37,67	NZa	0,03	0	0,3	0	1
339932B	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM MET FARMACA	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339932H	SPIROMETRIE - VOOR EN NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339932M	LONGFUNCTIE - FLOW-VOLUMEDIAGRAM VOOR EN NA FARMACA	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
339932N	LONGFUNCTIE - SPIROMETRIE NA MEDICATIE	€ 37,67	NZa	0,01	0	0,0	0	1
<b>Totale kost (St.afw)</b>				<b>€ 119</b>	€ 0	€ 873	€ 0	€ 977
				(€ 225)				

NA: niet aanwezig bij NZa of interne tarievenlijst.

- Fysiotherapie, diëtetiek en maatschappelijk werk

De administratieve databank van het UMC Utrecht bevat specialismecodes voor diëtetiek (DIE) en fysiotherapie (FYS). De verrichtingcodes onder deze specialismen zijn weergegeven in Tabel 38. Verrichtingen voor specialismecode maatschappelijk werk (MSW) ontbraken in de databank en kosten voor deze categorie werden ruw ingeschat op €1200 die volledig éénmalig kunnen worden toegekend kort na de LVAD implantatie (expert opinie). Wegens het relatief kleine deel in de totale incrementele kosten werd een gedetailleerde kostprijsberekening van deze kostencategorie overbodig geacht.

Tabel 38: Lijst verrichtingcodes en omschrijving fysiotherapie en diëtetiek

Code	Omschrijving
636205	TRAINING - MOTORISCHE VAARDIGHEDEN
640102	OEFENTHERAPIE - BEWEGINGSTHERAPIE
640106	ADEMHALINGSTHERAPIE
640301	MASSAGE EN-OF OEFENTHERAPIE
643111	HARTREVALIDATIE - INTAKECONTACT
643112	HARTREVALIDATIE - INFORMATIEMODULE
643113	HARTREVAL.- FIT-MODULE - MNDR DAN 10 SESSIES
640102G	OEFENTHERAPIE GROEP
640301W	MASSAGE EN-OF OEFENTHERAPIE - WEEKENDDIENST
649845E	1E CONSULT - DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING
649845W	1E CONSULT - WEEKEND
989919B	DRV - SCHRIFTELIJKE OVERDRACHT - VERSLAG
989919C	DRV - PATIENTGEBONDEN ACTIVITEITEN
989922A	1E CONSULT DIAGNOSTIEK - BEHANDELING - DIETETIEK
989922B	VERVOLGCONSULT - DIETETIEK
989922D	VERVOLG CONSULT PER MAIL OF TELEFONISCH - DIETETIEK
989922U	MULTIDISCIPLINAIR OVERLEG - DIETETIEK

Voor zowel fysiotherapie als voor diëtetiek werd een maandelijkse kost berekend op basis van de financiële administratie van het ziekenhuis, aangepast voor de totale opvolgperiode van de 69 patiënten in de databank. Hiervoor werd het totale aantal sessies verdeeld over de totale opvolgperiode (76.9 opvolgjaar). Voor het berekenen van de gemiddelde maandelijkse kost werd rekening gehouden met de kost voor fysiotherapie per zitting (€36) en voor dieetadviesing per uur (€27) volgens de CVZ handleiding voor kostenonderzoek.<sup>32</sup> De gemiddelde kost voor fysiotherapie en diëtetiek bedroeg €81 en €11 per maand, respectievelijk (Tabel 39 en Tabel 40).



Tabel 39: Kosten voor fysiotherapie

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<i>Implantatie - einde follow-up</i>								
636205	TRAINING - MOTORISCHE VAARDIGHEDEN			0,06	0	0	0	4
640102	OEFENTHERAPIE - BEWEGINGSTHERAPIE			27,71	0	95,6	0	133
640106	ADEMHALINGSTHERAPIE			0,54	0	3,0	0	4
640301	MASSAGE EN-OF OEFENTHERAPIE			0,01	0	0	0	1
643111	HARTREVALIDATIE - INTAKECONTACT			0,00	0	0	0	0
643112	HARTREVALIDATIE - INFORMATIEMODULE			0,01	0	0	0	1
643113	HARTREVAL - FIT-MODULE - MNDR DAN 10 SESSIES			0,00	0	0	0	0
640102G	OEFENTHERAPIE GROEP			0,00	0	0	0	0
640301W	MASSAGE EN-OF OEFENTHERAPIE - WEEKENDDIENST			0,91	0	6,0	0	8
649845E	1E CONSULT - DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING			0,48	0	2,3	0	12
649845W	1E CONSULT - WEEKEND			0,04	0	1,0	0	1
989919B	DRV - SCHRIFTELIJKE OVERDRACHT - VERSLAG			0,03	0	0,3	0	1
989919C	DRV - PATIENTGEBONDEN ACTIVITEITEN			0,19	0	2,0	0	3
Gemiddeld aantal sessies per patiënt				29,99				
Totaal aantal sessies (69 patiënten)				2069				
Totale opvolgperiode (69 patiënten)				76,9 jaar				
Gemiddelde kost per jaar (per patiënt)				€ 36	CVZ	€ 969		
<b>Gemiddelde kost per maand</b>						<b>€ 81</b>		

Tabel 40: Kosten voor diëtetik

Code	Omschrijving	Kost	Bron	Gem.	2,5%	97,5%	Min.	Max.
<i>Implantatie - einde follow-up</i>								
989922A	1E CONSULT DIAGNOSTIEK - BEHANDELING - DIETETIEK			0,77	0	2,3	0	3
989922B	VERVOLGCONSULT - DIETETIEK			3,65	0	15,9	0	19
989922D	VERVOLG CONSULT PER MAIL OF TELEFONISCH - DIETETIEK			0,13	0	1,3	0	4
989922U	MULTIDISCIPLINAIR OVERLEG - DIETETIEK			1,00	0	7,6	0	9
Gemiddeld aantal sessies per patiënt				5,55				
Totaal aantal sessies (69 patiënten)				383				
Totale opvolgperiode (69 patiënten)				76,9 jaar				
Gemiddelde kost per jaar (per patiënt)				€ 27	CVZ	€ 134		
<b>Gemiddelde kost per maand</b>						<b>€ 11</b>		

- Geneesmiddelen

Voor het inschatten van de kosten voor geneesmiddelen werd aan een expert van het UMC Utrecht gevraagd welke medicatie er standaard gegeven wordt aan patiënten met een LVAD en voor gelijkaardige patiënten indien ze geen LVAD zouden krijgen (en dus optimale medicamenteuze behandeling). Tabel 41 geeft een inschatting van dit gebruik aan geneesmiddelen. De kosten voor deze producten werden geïdentificeerd met behulp van het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)) en Medicijnkosten.nl ([www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl)). De kosten van het geneesmiddel met de laagste kost zijn in rekening gebracht. Er werd opgemerkt dat het gebruik van geneesmiddelen per patiënt heel sterk kan variëren en dat de kosten voor sommige patiënten beduidend hoger kunnen liggen. Antibiotica is ook niet opgenomen terwijl in sommige gevallen patiënten hiermee maandenlang thuis intraveneus worden behandeld. Zodoende zal de gemiddelde

maandelijkse kost van bijna €300 en €700 voor de LVAD en OPT groep, respectievelijk, hoogstwaarschijnlijk een onderschatting vormen.

Tabel 41: Kosten voor geneesmiddelen

<b>Patiënt met steunhart</b>				
<b>Stofnaam medicatie</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vorm</b>	<b>Kost/dosis</b>	<b>Kost/maand</b>
Carbasalaatcalcium	100mg/dag	bruistablet 100mg	€ 0,77	€ 23,10
Acenocoumarol	2mg/dag	tablet 1mg	€ 1,25	€ 75,00
Pantoprazol	40mg/dag	tablet 40mg	€ 0,47	€ 14,10
Perindopril	8mg/dag	tablet 8mg	€ 0,34	€ 10,20
Spironolacton	25mg/dag	tablet 25mg	€ 2,10	€ 63,00
Furosemide	40mg/dag	tablet 40mg	€ 0,29	€ 8,70
Dalteparine	3x per maand 5000IE SC	injectievloeistof 25.000IE/ml wegwerpspuit 0,2ml	€ 26,35	€ 79,05
Metropolol	50mg/dag	tablet 50mg	€ 0,48	€ 14,40
<b>Totale kost per maand</b>				<b>€ 287,55</b>
<b>Patiënt met optimale medicamenteuze behandeling</b>				
<b>Stofnaam medicatie</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vorm</b>	<b>Kost/dosis</b>	<b>Kost/maand</b>
Furosemide	160mg/dag (80-240)	tablet 40mg	€ 0,29	€ 34,80
Perindopril	8mg/dag	tablet 8mg	€ 0,34	€ 10,20
Spironolacton	25mg/dag	tablet 25mg	€ 2,10	€ 63,00
Carvedilol	2x25mg/dag	tablet 25mg	€ 4,40	€ 264,00
Simvastatine	40mg/dag	tablet 40mg	€ 0,19	€ 5,70
Acenocoumarol	2mg/dag	tablet 1mg	€ 1,25	€ 75,00
Amiodaron	200 mg/dag	tablet 200mg	€ 3,59	€ 107,70
Kaliumchloride	2x600mg/dag	tablet 600mg	€ 2,11	€ 126,60
<b>Totale kost per maand</b>				<b>€ 687,00</b>

IE: internationale eenheid; SC: subcutaan.

Opmerkingen: kosten zijn inclusief BTW, exclusief aflevertarief.

- Polikliniekbezoeken

Dezelfde vraag werd voorgelegd voor de follow-up onderzoeken. Ook hier werd er opgemerkt dat het aantal onderzoeken per patiënt heel variabel is. Tabel 42 geeft een overzicht van de poliklinische bezoeken. Een onderscheid wordt gemaakt tussen LVAD en OPT patiënten en in de intensiteit van de onderzoeken tussen het eerste jaar en de daaropvolgende jaren. Reiskosten voor de patiënt werden ook in rekening gebracht voor het bepalen van de gemiddelde maandelijks kost (zie 'directe kosten buiten de gezondheidszorg: reiskosten' voor verdere toelichting).

Tabel 42: Kosten voor opvolging van de patiënt (incl. reiskosten)

Patiënt met steunhart			Eerste jaar								Na eerste jaar					
Verrichting-code	Prijs	Protocol (week)										Protocol (maand)				
		1	4	8	12	18	24	38	46	52	3	6	9	12		
Arts	Polikliniek-bezoek*	€ 129		x		x		x	x		x		x	x	x	x
Verpleegkundige bloedonderzoek bacteriologie kweken		€ 95	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECG	330001B	€ 17,12		x		x		x	x		x		x	x	x	x
Thoraxfoto	385002	€ 43,38		x							x		x			x
Echocardiogram	339494	€ 37,67	x			x		x			x					x
Insp. ECG met VO2 meting	339843M	€ 37,67				x		x			x					
Kreatinineklaring	370419	€ 3,36									x					
Reiskosten		€ 30	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Totaal kost per jaar			€ 1.734								€ 829					
<b>Totale kost per maand</b>			<b>€ 145</b>								<b>€ 69</b>					

Patiënt met optimale medicamenteuze behandeling			Eerste jaar								Na eerste jaar**					
Verrichting-code	Prijs	Protocol (week)										Protocol (maand)				
		1	4	8	12	18	24	38	46	52	3	6	9	12		
Arts	Polikliniek-bezoek*	€ 129	x	x		x		x	x		x		x		x	
Verpleegkundige bloedonderzoek		€ 95			x		x				x					
ECG	330001B	€ 17,12	x	x	x			x	x		x		x	x	x	x
Thoraxfoto	385002	€ 43,38	x					x					x			x
Echocardiogram	339494	€ 37,67	x			x					x					x
Insp. ECG met VO2 meting	339843M	€ 37,67						x			x					
Kreatinineklaring	370419	€ 3,36									x					
Hartcath. + CAG	333204	€ 754,61									x					
Reiskosten		€ 30	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Totaal kost per jaar			€ 2.465								€ 761					
<b>Totale kost per maand</b>			<b>€ 205</b>								<b>€ 63</b>					

\* De prijs voor een polikliniekbezoek uit de CVZ handleiding kostenonderzoek wordt gebruikt. Deze bedraagt €129 (academisch ziekenhuis). In de gevallen waar een doorlichting door de arts niet werd aangekruist wordt het gedeelte voor de medisch specialist uit deze referentieprijzen gelicht (ten bedrage van €34). Zodoende bedraagt de prijs €95.

\*\* Perfusiescintigram vanaf het 4e jaar. Dit vervalt uit de analyse aangezien praktisch geen patiënten onder optimale medische behandeling langer leven dan 3 jaar.

- LVAD HeartMate II en toebehoren

De kost van een HeartMate II apparaat bedraagt ongeveer €70.000. De huur van een power base unit (PBU) bedraagt minimaal €400 per maand. De recentere systemen zouden een hogere maandelijkse kost hebben. Overeenkomstig met voorgaande keuzes wordt in het model rekening gehouden met de relatief lagere kost (zie discussie in 8.4.2, deel C). Daarnaast zijn er ook heel wat toebehoren zoals extra batterijen, batterijhouder, noodbatterij, douchekit, enz., waarvoor een jaarlijkse extra kost van €3200 (€267/maand) in rekening mag worden gebracht (expert opinie, UMC Utrecht). Tot slot wordt er voor de ingreep zelf een

bedrag toegekend van €1760 per zitting (gemiddelde kost voor 2010) voor de hart-long machine (permanent life support (PLS)), €408 per zitting voor materiaalkosten aan het operatiekwartier (OK), €295.45 per uur aan personeel<sup>e</sup> voor een duur van 6 uren en €444 OK kosten aan materiaal die door de afdeling zelf worden betaald (info UMC Utrecht). Dit komt neer op een extra totale kost van €4384,70. Door het gebruik van relatief duur en specifiek materiaal voor het implanteren van een LVAD zou dit bedrag nog hoger kunnen zijn.

### *Directe kosten buiten de gezondheidszorg: reiskosten*

Aangezien er een beperking staat op het aantal ziekenhuizen die gerechtigd zijn om LVAD's te plaatsen zal de gemiddelde afstand van een huishouden tot één van deze zorgvoorzieningen relatief gezien groot zijn. Om een correcte inschatting te maken werd de afstand van de 69 HeartMate II patiënten naar het UMC Utrecht berekend adhv de postcode van hun woonplaats (via [www.mappy.nl](http://www.mappy.nl)). De gemiddelde afstand was ongeveer 68km (enkel). Aan een prijs per kilometer van €0,2 en een parkeerkost per bezoek van €3 volgens de CVZ handleiding voor kostenonderzoek,<sup>32</sup> komt dit neer op een bedrag van €30 per bezoek (Tabel 42).

### *Overige kosten: (tijds)kosten (in)formele hulpverleners en productiviteitskosten*

Er is geen data aanwezig om een betrouwbare inschatting te maken voor het gebruik van thuiszorg, huisartsconsulten, tijdskosten van informele hulpverleners, noch voor productiviteitskosten bij patiënten met een LVAD als bestemmingstherapie. Het is niet duidelijk welke elementen het zwaarst doorwegen en in welke richting de balans van incrementele kosten (IC) zal gaan. De mogelijke productiviteit van de patiënt heeft een positieve impact op IC (t.t.z. deze dalen), terwijl huisartsconsulten, thuiszorg en tijdskosten voor informele zorg een negatieve impact hebben (t.t.z. de IC stijgen). Bij oudere patiënten die (bijna) de pensioengerechtigde leeftijd hebben bereikt zal het positieve element praktisch onbestaande zijn en vice versa bij relatief jongere patiënten die weinig tot geen problemen hebben met neveneffecten. Bijgevolg is het hoogstwaarschijnlijk dat bij oudere patiënten met een LVAD als bestemmingstherapie de incrementele kosten verder zullen stijgen. In

---

<sup>e</sup> Betrokken personen tijdens de ingreep: 1 cardiochirurg + 1 assistent, 1 instrumenterende verpleegkundige, 1 omloopverpleegkundige, (1 perfusionist), 1 anesthesist + 1 anesthesist verpleegkundige, 1 VAD verpleegkundige of technicus. De kost van de perfusionist is al opgenomen in de kost per zitting van €1760 en wordt hier dus niet meer meegerekend om dubbeltelling te vermijden.

Kosten per medisch specialist per uur in loondienst: €72 per gewerkt uur in academisch ziekenhuis; Kosten arts-assistent: €29,45 per uur in academisch ziekenhuis; Kosten verpleegkundige: €30,50 per uur in academisch ziekenhuis.<sup>32</sup> Opmerking: specialistische verpleegkundigen (bijvoorbeeld intensive care unit, spoedeisende hulp, dialyse en hartbewaking) zijn hoger ingeschaald.<sup>32</sup> De opgenomen kosten vormen hierdoor eerder een ondergrens van de werkelijke kosten.

Totale kost: (2 specialisten x €72) + (1 arts-assistent x €29,45) + (4 verpleegkundigen x €30,50) = €295.45 per uur.

consistentie met de voorgaande keuzes voor de relatief lagere incrementele kosten en op basis van gebrek aan ondersteunende data werd er verkozen om geen hypothetische inschatting van deze directe en indirecte kost buiten de gezondheidszorg op te nemen in het model. Bij toekomstig (vergelijkend) onderzoek kan het overwogen worden om data te verzamelen rond deze elementen.

### 6.1.12 ONZEKERHEIDSANALYSE

*“In de uitleg over de analysemethoden moeten de gemaakte veronderstellingen worden weergegeven, geordend en onderbouwd. ... Met betrekking tot de onzekerheid van deterministische variabelen moeten univariate sensitiviteitsanalyses worden uitgevoerd. In een modelleringsstudie moeten met betrekking tot de onzekerheid van stochastische variabelen probabilistische sensitiviteitsanalyses worden uitgevoerd.”<sup>88</sup>*

Data komen uit verschillende bronnen en zijn omringd door onzekerheid. Naast de puntschattingen wordt ook de verdeling gegeven die de onzekerheid (95%BI) van de puntschattingen weergeeft. In een probabilistische sensitiviteitsanalyses (PSA) worden deze verdelingen gebruikt om de onzekerheid rond de inputvariabelen te vertalen naar de onzekerheid omtrent het eindresultaat. Hiervoor worden 1000 Latin Hypercube (type Monte Carlo) simulaties uitgevoerd. Ten aanzien van assumpties in de disconteringsvoet, kost LVAD implantatie, levensduur van het apparaat en andere variabelen (zie verder Tabel 44) worden univariate sensitiviteitsanalyses uitgevoerd (waarbij de andere variabelen steeds probabilistisch worden gemodelleerd).

De resultaten zullen gedesaggregeerd gepresenteerd worden. Naast het weergeven van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) zullen ook de incrementele kosten (IC) en incrementele effecten (IE) apart worden vermeld. De resultaten van de probabilistische analyse zullen gepresenteerd worden op de zogenaamde ‘cost-effectiveness plane’ en ‘cost-effectiveness acceptability curve’ die de kans weergeeft dat een interventie als kosteneffectief wordt aanschouwd in functie van de bereidheid tot betalen voor een gewonnen levensjaar (al dan niet aangepast voor levenskwaliteit). Tenslotte wordt de gevoeligheid van de resultaten voor verschillende input variabelen weergegeven op een tornado figuur die de correlatie (Spearman rank) aantoont tussen de stochastische inputvariabelen en de onzekerheid omtrent de ICER.

Voor de stochastische variabelen wordt de meest geschikte kansverdeling gekozen aan de hand van de mogelijke waarden voor een bepaalde variabele. Voor variabelen die gelimiteerd zijn op het interval 0 – 1 betreft het een beta-verdeling (toegepast op (30-dagen-) mortaliteit/kans op overleven en levenskwaliteit (zie Tabel 27)). Indien het betrouwbaarheidsinterval van de waarde werd gepubliceerd kunnen de parameters van deze beta-verdeling ( $\alpha, \beta$ ) bepaald worden door de volgende formules:<sup>90</sup>

$$\text{Gemiddelde} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

$$\text{Variantie} = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$

Voor het behandelingseffect is de waarde normaal verdeeld op de logaritmische schaal, dewelke met een lognormale verdeling wordt gemodelleerd (of het natuurlijk logartime nemen van het gemiddelde en het betrouwbaarheidsinterval, deze waarden met een normale verdeling modelleren en het exponent nemen van het resultaat) (Tabel 27). De verdeling van de kosten is rechts-scheef verdeeld, hetgeen best weerspiegeld wordt door een gamma-verdeling ( $\alpha, \beta$ ). De parameters van deze verdeling kunnen adhv het gemiddelde en de standaardafwijking worden bepaald via de volgende formules:<sup>90</sup>

$$\text{Gemiddelde} = \alpha\beta$$

$$\text{Variantie} = \alpha\beta^2$$

Een shift parameter zorgt ervoor dat niet alleen het gemiddelde en de standaardafwijking correct worden gemodelleerd, maar dat ook het minimum van de steekproef niet wordt overschreden. Voor variabelen waar er weinig informatie is omtrent de onzekerheid wordt een uniforme verdeling toegepast die het gemiddelde maximaal verhoogt/verlaagt met 50%. Voor de maandelijkse kosten van LVAD en OPT wordt deze uniforme verdeling toegepast op het geheel van de maandelijkse kosten (en niet op de onderlinge onderdelen) (Tabel 43). Voor de kosten van een vervanging wordt er verondersteld dat deze gelijk is aan de kost van een initiële LVAD implantatie (Tabel 43).

Tot slot geeft Tabel 44 een overzicht van de scenario analyses. Vier extra scenario analyses worden toegevoegd naast de reeds toegelichte scenario's betreffende verdiscontering, aantal rehospitalisaties en extrapolaties van mortaliteit. Een eerste betreft de tijd tot LVAD vervanging. Dembitsky et al.<sup>3</sup> vermelden dat de kans om vrij te blijven van vervanging op 2 jaar 39% is met een eerste-generatie LVAD. Er is een vooruitgang in de levensduur met tweede-generatie LVAD's.<sup>2</sup> Er is echter nog geen voldoende klinische follow-up beschikbaar om hierover betrouwbare uitspraken te doen. In ons model met een tweede-generatie LVAD veronderstellen we een vervanging van alle toestellen na gemiddeld 4 jaar. In een scenario analyse gaan we na wat de impact is van deze termijn op het resultaat door dit te verlagen naar 3 jaar en te verhogen naar 5, 6 of 7 jaar. In een volgend scenario gaan we na wat de impact is van een daling van de kost voor een LVAD implantatie die in de basisanalyse ongeveer €126.500 kost. We laten buiten beschouwing wat de oorzaak hiervan zou kunnen zijn (bijvoorbeeld een prijsverlaging van het toestel en/of een kortere hospitalisatieperiode). In het meest extreme geval wordt een (momenteel onrealistische) daling van €70.000 verondersteld. Deze daling in kosten wordt gemodelleerd voor zowel de initiële implantatie alsook voor vervangingen. Aangezien we hoogstwaarschijnlijk de maandelijkse kosten hebben onderschat in het huidige model wordt deze kost in een scenario arbitrair verhoogd met €1000 voor zowel de OPT als de LVAD groep. Tot slot verlagen we de levenskwaliteit in beide groepen met 0,15 tot 0,40 en 0,66 voor de OPT en LVAD groep, respectievelijk. Dit vanwege de mogelijkheid dat de levenskwaliteit voor patiënten met een LVAD als bestemmingstherapie of met OPT lager is dan de waarden gemeten in de studie van Moskowitz et al. We komen in de discussie terug op deze keuzes.

Tabel 43: Variabelen in het economisch model (kosten)

	Gem. kost	Min.	Max.	St.afw	Kansverdeling
<i>kosten LVAD implantatie</i>					
LVAD apparaat	€ 70.000				Scenario analyse
OK en PLS	€ 4.385				Uniform(+/-50%)
Verpleegdagen	€ 42.378	€ 6.549	€ 190.994	€ 30.590	Gamma(1,37; 26.117) + 6549
Beeldvormend onderzoek	€ 1.015	€ 217	€ 3.453	€ 744	Gamma(1,15; 693) + 217
Laboratoriumbepalingen	€ 2.319	€ 541	€ 8.885	€ 1.440	Gamma(1,53; 1166) + 541
Bloedproducten	€ 4.797	€ 0	€ 23.162	€ 4.935	Gamma(0,95; 5076)
Functieonderzoeken	€ 411	€ 17	€ 2.421	€ 434	Gamma(0,82; 478) + 17
Maatschappelijk werk	€ 1.200				Uniform(+/-50%)
<b>Totale initiële kost</b>	<b>€ 126.505</b>				
<i>Maandelijks kosten</i>					
	LVAD	OPT			
Huur PBU	€ 400				
LVAD toebehoren	€ 267				
Fysiotherapie	€ 81	€ 81			
Diëtetiek	€ 11	€ 11			
Follow-up medicatie	€ 288	€ 687			
Follow-up onderzoeken					
eerste jaar	€ 145	€ 205			
volgende jaren	€ 69	€ 63			
<b>Totale maandelijkse kost</b>	<b>€ 1.261</b>	<b>€ 1.047</b>			Uniform(+/-50%)
<i>Kosten rehospitalisatie</i>					
Verpleegdagen	€ 7.028	€ 1.150	€ 51.165	€ 8.209	Gamma(0,51; 11.466) + 1150
Beeldvormend onderzoek	€ 172	€ 0	€ 1.689	€ 263	Gamma(0,43; 401)
Laboratoriumbepalingen	€ 449	€ 0	€ 2.528	€ 511	Gamma(0,77; 582)
Bloedproducten	€ 351	€ 0	€ 8.216	€ 1.108	Gamma(0,10; 3502)
Functieonderzoeken	€ 119	€ 0	€ 977	€ 225	Gamma(0,28; 425)
<b>Totale kost rehospitalisatie</b>	<b>€ 8.118</b>				
<i>Kosten vervanging</i>					
<b>Totale kost LVAD vervanging</b>	<b>€ 126.505</b>				

LVAD: left ventricular assist device; OK: operatiekwartier; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; PBU: power base unit; PLS: permanent life support.

Tabel 44: Scenario analyses

<b>Variabele</b>	<b>Basisscenario</b>	<b>Alternatief scenario</b>
<i>Disconteringsvoet</i>	- Kosten: 4% - Effecten: 1,5%	- Kosten en effecten niet verdisconteren. - Kosten en effecten verdisconteren aan 3%.
<i>Aantal rehospitalisaties</i>	- 20% hoger aantal rehospitalisaties per patiëntjaar in de OPT groep tov de patiënten met een HM-II.	- Zelfde aantal herhospitalisatie per patiëntjaar. - 40% hoger aantal herhospitalisatie per patiëntjaar.
<i>Extrapolatie mortaliteit na 2 jaar</i>	Toename in de maandelijkse mortaliteit volgens de absolute stijging in de kans op overlijden voor de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en man/vrouw verhouding.	- Constante maandelijkse mortaliteit. - Toename in de maandelijkse mortaliteit volgens de relatieve stijging in de kans op overlijden voor de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en man/vrouw verhouding.
<i>Duur LVAD</i>	Vervanging gemiddeld genomen na 4 jaar.	Vervanging na 3, 5, 6 of 7 jaar.
<i>Kost LVAD implantatie/vervanging</i>	Gemiddeld €126.505.*	€10.000, €20.000, €30.000, €40.000, €50.000, €60.000, of €70.000 lager dan het basisscenario.
<i>Maandelijkse kost</i>	€1261 en €1047 in de LVAD en OPT groep, respectievelijk.*	De maandelijkse kost wordt met €1000 verhoogd in beide groepen.
<i>QoL</i>	0,81 en 0,55 in de LVAD en OPT groep, respectievelijk.**	De levenskwaliteit wordt in beide groepen met 0,15 verlaagd.

\*: zie Tabel 43; \*\*: zie Tabel 27.

HM-II: HeartMate II; LVAD: left ventricular assist device; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; QoL: quality of life



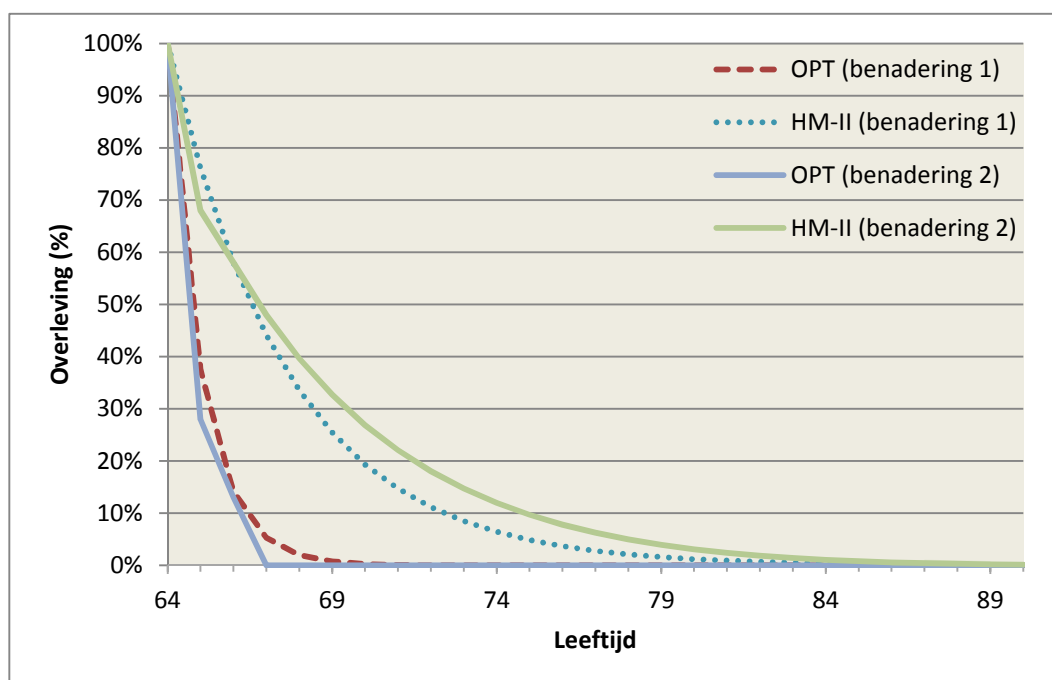
## 6.2 RESULTATEN

### 6.2.1 BASISANALYSES

Figuur 12 toont de gemodelleerde overleving voor de OPT en LVAD groep (voor details over de gebruikte benaderingen en extrapolaties: zie 6.1.9, deel A) en C)). De tweede benadering waarbij de lagere mortaliteit in het tweede jaar werd gebruikt om te extrapoleren (en alle OPT patiënten na 3 jaar overleden zijn) resulteert in een grotere gemodelleerde winst tussen de LVAD en OPT groep (t.t.z. grotere oppervlakte tussen de curves in Figuur 12).

In de eerste benadering is de niet verdisconteerde levensverwachting 1,1 (95%BI 0,53 – 2,04) jaar en 3,7 (95%BI 2,79 – 4,89) jaar in de OPT en LVAD groep, respectievelijk. In de tweede benadering wordt dit 0,82 (95%BI 0,66 – 0,99) jaar en 4,33 (95%BI 3,17 – 5,71) jaar, hetgeen resulteert in een grotere incrementele winst. Dit weerspiegelt de gedachte dat patiënten met een LVAD een relatief grote kans op overlijden hebben gedurende de eerste maand en het eerste jaar. Patiënten die deze periode overleven zouden relatief betere vooruitzichten hebben. Patiënten met OPT hebben een korte levensverwachting.

Figuur 12: Overlevingscurve voor OPT en LVAD patiënten (i.f.v. gemodelleerd scenario)



HM-II: HeartMate II; OPT: optimale medicamenteuze behandeling.

Tabel 45 geeft een overzicht van de verdisconteerde resultaten op basis van 1000 simulaties, zowel voor (incrementele) kosten als (incrementele) effecten. Het incrementele effect in de meest optimistische benadering bedraagt 2,83 (95%BI 1,91 – 3,90) levensjaren aangepast voor levenskwaliteit. In combinatie met een incrementele kost van ongeveer €300.000 resulteert dit in een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €107.600 (95%BI 66.700 – 181.000) per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit.

De resultaten uitgedrukt in gewonnen levensjaren zonder aanpassing voor levenskwaliteit worden voor de volledigheid en ter informatie weergegeven. Aangezien het ziektebeeld en het implanteren van een LVAD duidelijk een impact heeft op de levenskwaliteit zullen we verder enkel aandacht besteden aan de resultaten die hiermee rekening houden.

Tabel 45: Resultaten economische evaluatie (benaderingen 1 & 2)

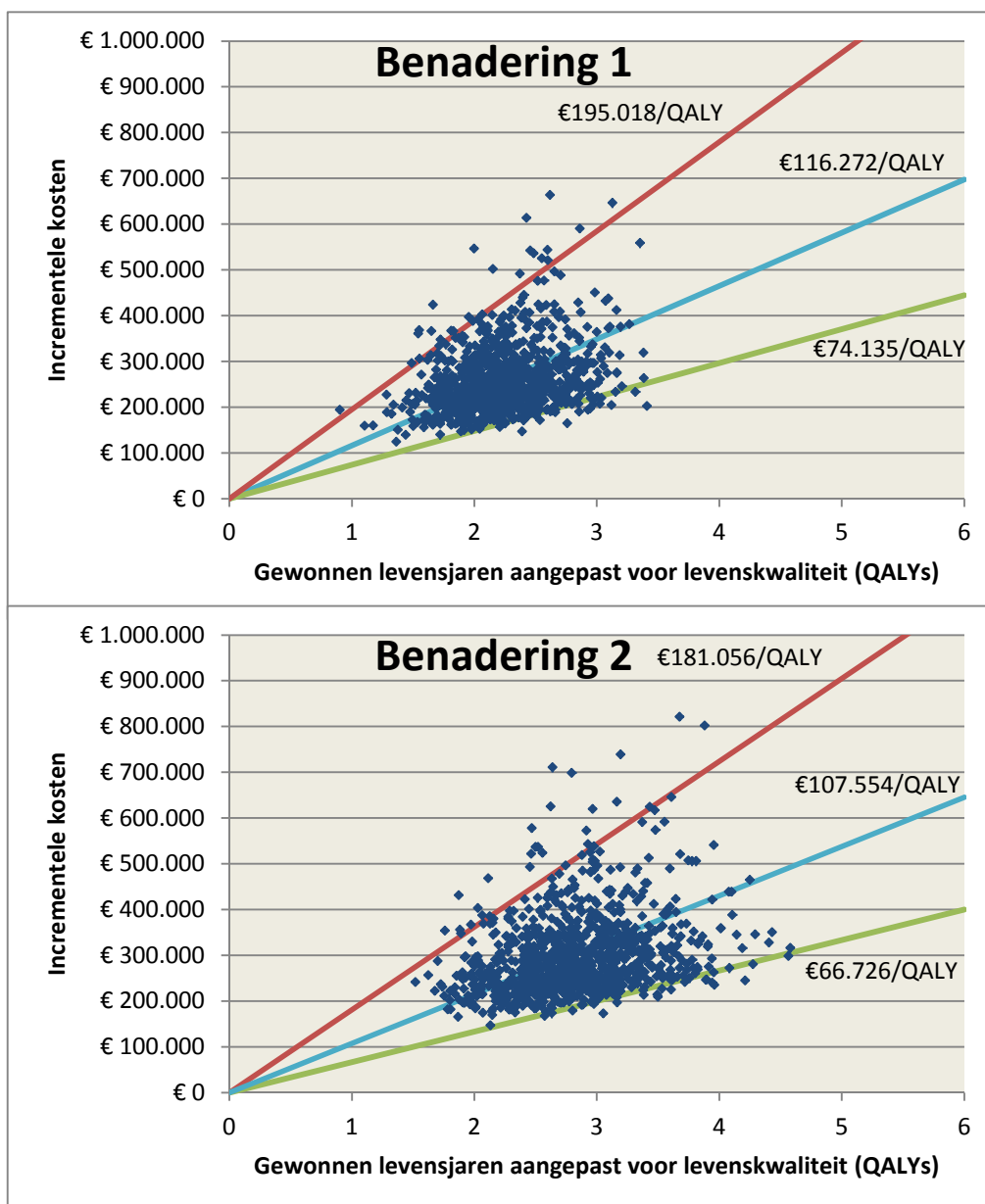
	<b>Gem.</b>	<b>2,5%</b>	<b>97,5%</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b><i>Benadering 1 (modelleren mortaliteit via relatieve risico's)</i></b>					
Levensverwachting*					
OPT (jaren)	1,08	0,52	1,98	0,21	3,08
HM-II (jaren)	3,51	2,68	4,57	2,10	5,46
Kosten					
OPT	€ 40.755	€ 9.482	€ 147.179	€ 4.872	€ 428.142
HM-II	€ 298.099	€ 182.995	€ 554.702	€ 129.602	€ 818.557
IC	€ 257.344	€ 165.790	€ 424.294	€ 124.264	€ 663.672
IE (LYG)	2,43	1,54	3,41	0,82	4,24
IE (QALY gained)	2,25	1,55	3,03	0,90	3,41
ICER (€/LYG)	€ 108.437	€ 67.804	€ 185.928	€ 47.643	€ 277.740
ICER (€/QALY gained)	€ 116.272	€ 74.135	€ 195.018	€ 59.298	€ 273.421
<b><i>Benadering 2 (modelleren mortaliteit via overleving op vaste tijdstippen)</i></b>					
Levensverwachting*					
OPT (jaren)	0,81	0,65	0,98	0,55	1,13
HM-II (jaren)	4,04	3,00	5,26	2,62	6,09
Kosten					
OPT	€ 30.878	€ 9.962	€ 98.278	€ 6.901	€ 205.575
HM-II	€ 330.017	€ 204.992	€ 609.132	€ 158.856	€ 989.426
IC	€ 299.139	€ 190.464	€ 521.014	€ 146.656	€ 821.431
IE (LYG)	3,23	2,18	4,49	1,74	5,31
IE (QALY gained)	2,83	1,91	3,90	1,52	4,58
ICER (€/LYG)	€ 94.127	€ 59.056	€ 160.124	€ 48.413	€ 242.359
ICER (€/QALY gained)	€ 107.554	€ 66.726	€ 181.056	€ 56.589	€ 269.474

Gem.: gemiddelde; HM-II: HeartMate II; IC: incrementele kosten; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; IE: incrementele effecten; LYG: gewonnen levensjaar; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit.

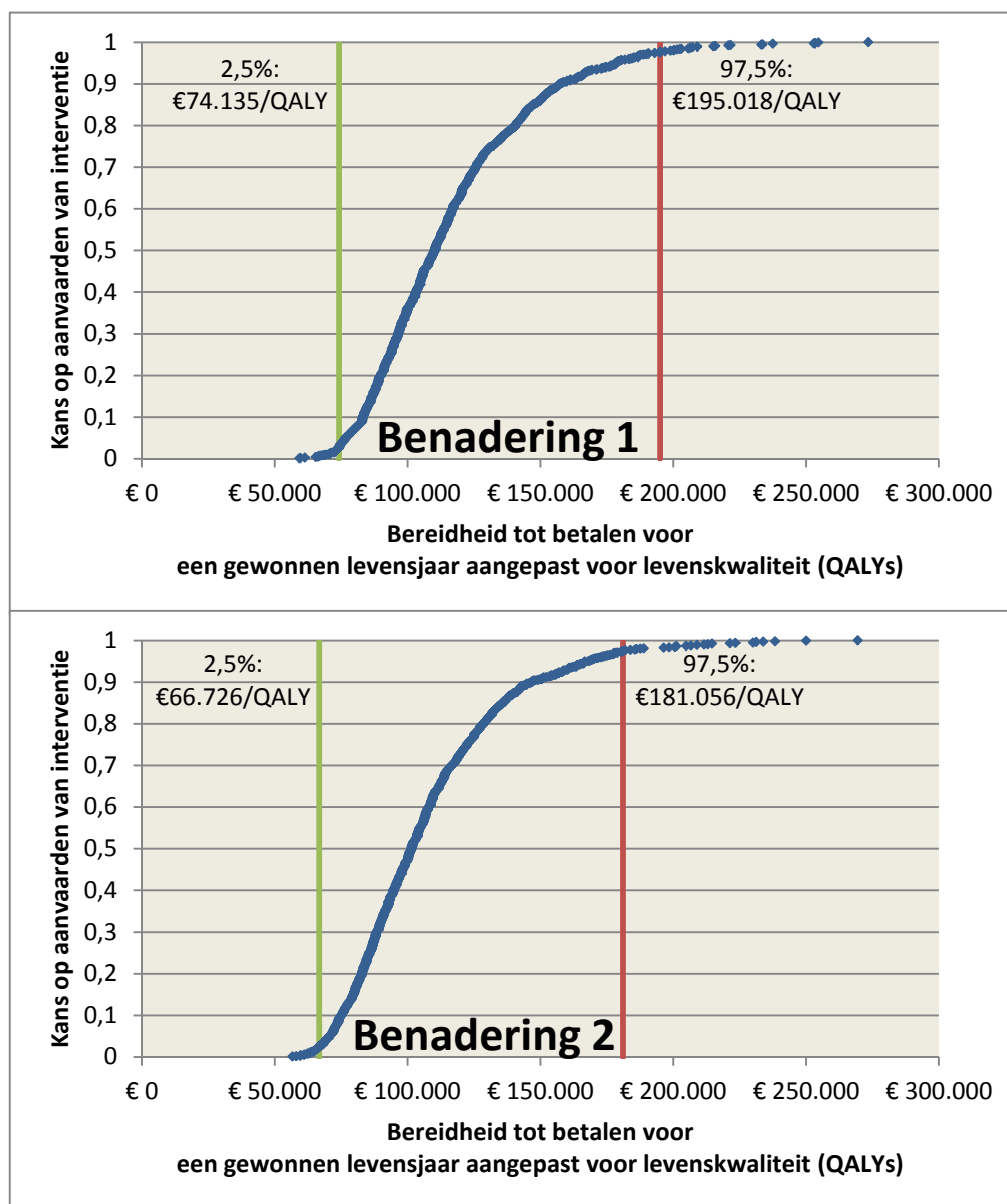
\* De resultaten voor levensverwachting zijn net zoals de andere resultaten verdisconteerd (disconteringsvoet: 1,5% voor effecten). Voor de onverdisconteerde levensverwachting verwijzen we naar Tabel 46, waarbij er in één scenario niet wordt verdisconteerd.

Figuur 13 presenteert de resultaten op de zogenaamde 'cost-effectiveness plane', waarbij de onzekerheid omtrent incrementele kosten en effecten door de puntenwolk wordt weergegeven. Tenslotte kan deze figuur omgezet worden in de 'cost-effectiveness acceptability curve' (Figuur 14). Op basis van de resultaten van het model is er geen kans dat de interventie wordt opgenomen in het zorgpakket indien de bereidheid tot betalen lager is dan €56.000 per QALY. In de eerste benadering is dit slechts 7% bij een bereidheid tot betalen van €80.000 per QALY en 15,7% bij de meest optimistische benadering.

Figuur 13: Cost-effectiveness plane (€ per gewonnen QALY, benadering 1 & 2)



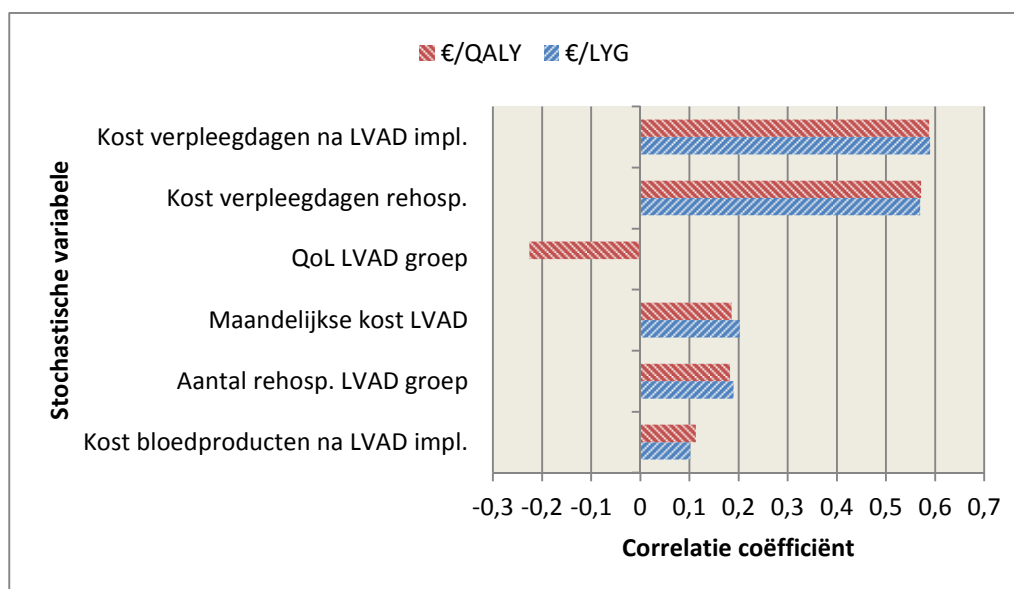
Figuur 14: Cost-effectiveness acceptability curve (€ per gewonnen QALY, benadering 1 & 2)



Tot slot worden de correlatiecoëfficiënten weergegeven tussen de onzekerheid omtrent de ICER en de stochastische inputvariabelen (Figuur 15). Enkel correlatiecoëfficiënten groter dan 0,1 worden weergegeven op de figuur. De berekeningen zijn gebaseerd op de meest optimistische benadering (t.t.z. benadering 2) en voor uitkomsten uitgedrukt als kost per gewonnen levensjaar al dan niet aangepast voor levenskwaliteit. In beide gevallen heeft de kost voor verpleegdagen (incl. intensive care) na LVAD implantatie en tijdens rehospitalisaties de grootste impact op de ICER (met een correlatiecoëfficiënt van 0,59 en 0,57 respectievelijk). Vervolgens heeft de levenskwaliteit in de LVAD groep een relatief grote impact (correlatiecoëfficiënt -0,23). Het negatieve teken wijst erop dat als de waarde van deze levenskwaliteit in de LVAD groep stijgt, de waarde van de ICER zal dalen, en omgekeerd. De correlatiecoëfficiënt voor de levenskwaliteit in de OPT groep is veel lager

(0,07). De oorzaak ligt bij de relatief korte overlevingsduur in deze groep. Hierdoor is de impact van levenskwaliteit in de OPT groep op de ICER veel kleiner dan de impact van de levenskwaliteit in de LVAD groep die een hogere levensverwachting heeft. De maandelijkse kosten voor LVAD patiënten en het aantal rehospitalisaties in deze groep hebben ook een relatief belangrijke invloed op het eindresultaat. We merken op dat er voor de prijs van het toestel geen correlatiecoëfficiënt wordt weergegeven aangezien de vaste prijs geen stochastische variabele is. De impact van prijswijzigingen op het resultaat wordt weergegeven in scenario analyses (zie 6.2.2).

**Figuur 15: Tornado figuur correlatiecoëfficiënten ICERs en input variabelen (Spearman Rank)**



Impl.: implantatie; LVAD: left ventricular assist device; LYG: gewonnen levensjaar; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit; rehosp.: rehospitalisatie.

## 6.2.2 SCENARIO ANALYSES

Een hele reeks scenario analyses werd uitgevoerd om na te gaan hoe robuust de resultaten van de economische evaluatie zijn. De resultaten worden gepresenteerd voor de meest optimistische benadering uit de basisanalyse (t.t.z. benadering 2). De resultaten worden niet enkel voor de ICER als eindresultaat gepresenteerd, maar ook voor de levensverwachting en (incrementele) kosten en effecten afzonderlijk. Naast het transparant weergegeven van de resultaten laat dit toe om de interne validiteit van het model na te gaan.

Tabel 46 presenteert de impact op de resultaten in relatie tot de gekozen disconteringsvoeten voor kosten en effecten. De mathematische logica leidt tot lagere waarden indien een hogere verdisconteringsvoet wordt toegepast, en omgekeerd. Door de korte overlevingsduur in de OPT groep is de impact van verdisconteren miniem, zowel voor de levensverwachting alsook voor kosten. Dit in tegenstelling tot de LVAD groep waar de impact van al dan niet verdisconteren groter is. In vergelijking met een ongelijke lagere verdiscontering van effecten t.o.v. kosten (basisscenario) leidt een gelijke verdiscontering met 3% op jaarbasis tot hogere ICERs van bijna €120.000 per gewonnen QALY.

Tabel 46: Scenario analyse verdisconteringsvoet (benaderingen 2)

Verdisconteringsvoet	C: 4%; E: 1,5%	C: 0%; E: 0%	C: 3%; E: 3%
	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)
<i>Benadering 2 (modelleren mortaliteit via overleving op vaste tijdstippen)</i>			
Levensverwachting			
OPT (jaren)	0,81 (0,65 - 0,98)	0,82 (0,66 - 0,99)	0,80 (0,64 - 0,96)
HM-II (jaren)	4,04 (3,00 - 5,26)	4,33 (3,17 - 5,71)	3,79 (2,85 - 4,87)
Kosten			
OPT	€ 30.878 (€9.962 - €98.278)	€ 31.900 (€10.321 - €101.826)	€ 31.125 (€10.049 - €99.133)
HM-II	€ 330.017 (€204.992 - €609.132)	€ 375.979 (€228.763 - €710.519)	€ 339.976 (€209.900 - €630.962)
IC	€ 299.139 (€190.464 - €521.014)	€ 344.079 (€213.712 - €618.921)	€ 308.851 (€195.457 - €543.366)
IE (LYG)	3,23 (2,18 - 4,49)	3,51 (2,34 - 4,93)	2,99 (2,04 - 4,10)
IE (QALY gained)	2,83 (1,91 - 3,90)	3,06 (2,05 - 4,26)	2,63 (1,80 - 3,59)
ICER (€/LYG)	€ 94.127 (€59.056 - €160.124)	€ 99.452 (€62.536 - €174.914)	€ 104.853 (€66.224 - €180.811)
ICER (€/QALY gained)	€ 107.554 (€66.726 - €181.056)	€ 114.236 (€71.358 - €197.562)	€ 119.220 (€74.895 - €202.586)

Gem.: gemiddelde; HM-II: HeartMate II; (I)C: (incrementele) kosten; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; (I)E: (incrementele) effecten; LYG: gewonnen levensjaar; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit.

Op basis van de HeartMate II Destination Therapy Trial<sup>2</sup> werd het aantal rehospitalisaties in de LVAD groep opgenomen in het model. Het aantal rehospitalisaties per patiëntjaar in de OPT groep werd hieruit met grote onzekerheid indirect afgeleid (+20% per patiëntjaar). Door de grote omzekerheid omtrent deze benadering werden twee scenario's met een gelijk aantal en 40% meer rehospitalisaties per patiëntjaar gemodelleerd. Tabel 47 toont aan dat deze scenario's enkel een impact hebben op de kosten van de OPT groep. Door de korte overlevingsduur in deze groep worden de incrementele kosten minimaal beïnvloed en blijft de ICER praktisch ongewijzigd. Zoals eerder aangetoond (Figuur 15) is het vooral het aantal rehospitalisaties in de LVAD groep die een impact heeft op de ICER.

Tabel 47: Scenario analyse rehospitalisaties (benaderingen 2)

Aantal rehospitalisaties in OPT tov LVAD groep*	20% hoger in OPT groep	Zelfde aantal per patiëntjaar	40% hoger in OPT groep
	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)
<i>Benadering 2 (modelleren mortaliteit via overleving op vaste tijdstippen)</i>			
Levensverwachting			
OPT (jaren)	0,81 (0,65 - 0,98)	0,81 (0,65 - 0,98)	0,81 (0,65 - 0,98)
HM-II (jaren)	4,04 (3,00 - 5,26)	4,04 (3,00 - 5,26)	4,04 (3,00 - 5,26)
Kosten			
OPT	€ 30.878 (€9.962 - €98.278)	€ 27.401 (€9.260 - €83.902)	€ 34.355 (€10.564 - €112.648)
HM-II	€ 330.017 (€204.992 - €609.132)	€ 330.017 (€204.992 - €609.132)	€ 330.017 (€204.992 - €609.132)
IC	€ 299.139 (€190.464 - €521.014)	€ 302.616 (€190.987 - €536.977)	€ 295.662 (€189.554 - €505.094)
IE (LYG)	3,23 (2,18 - 4,49)	3,23 (2,18 - 4,49)	3,23 (2,18 - 4,49)
IE (QALY gained)	2,83 (1,91 - 3,90)	2,83 (1,91 - 3,90)	2,83 (1,91 - 3,90)
ICER (€/LYG)	€ 94.127 (€59.056 - €160.124)	€ 95.252 (€59.159 - €164.282)	€ 93.003 (€58.931 - €155.058)
ICER (€/QALY gained)	€ 107.554 (€66.726 - €181.056)	€ 108.837 (€67.147 - €186.072)	€ 106.270 (€66.597 - €177.190)

Gem.: gemiddelde; HM-II: HeartMate II; IC: incrementele kosten; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; IE: incrementele effecten; LYG: gewonnen levensjaar; LVAD: left ventricular assist device; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit.

Er zijn verschillende methodes om in het model rekening te houden met het ouder worden van de populatie doorheen de tijd. Er is geen invloed op de resultaten voor de OPT groep (Tabel 48) aangezien bij het modelleren van mortaliteit via de overleving op vaste tijdstippen verondersteld werd dat alle patiënten in deze groep overleden waren na het derde jaar. Wat de LVAD groep betreft is het verschil minimaal tussen het scenario waarbij de maandelijkse kans op overlijden constant blijft doorheen de tijd en de basisanalyse (waarbij de maandelijkse kans op overlijden toeneemt met de absolute stijging in de kans op overlijden voor de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en man/vrouw verhouding). Indien een relatieve leeftijdsgerelateerde stijging in overlijden wordt verondersteld is de levensverwachting van de LVAD groep lager, hetgeen tot een hogere ICER van ongeveer €115.600 per gewonnen QALY leidt.

Tabel 48: Scenario analyse leeftijdsgerelateerde extrapolatie (benaderingen 2)

Extrapolatie mortaliteit ifv ouder worden	Absolute stijging	Geen toename ifv leeftijd	Relatieve stijging
	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)	Gem. (2,5% - 97,5%)
<i>Benadering 2 (modelleren mortaliteit via overleving op vaste tijdstippen)</i>			
Levensverwachting			
OPT (jaren)	0,81 (0,65 - 0,98)	0,81 (0,65 - 0,98)	0,81 (0,65 - 0,98)
HM-II (jaren)	4,04 (3,00 - 5,26)	4,18 (3,05 - 5,53)	3,48 (2,68 - 4,40)
Kosten			
OPT	€ 30.878 (€9.962 - €98.278)	€ 30.878 (€9.962 - €98.278)	€ 30.878 (€9.962 - €98.278)
HM-II	€ 330.017 (€204.992 - €609.132)	€ 336.382 (€207.624 - €627.293)	€ 301.224 (€190.325 - €548.493)
IC	€ 299.139 (€190.464 - €521.014)	€ 305.504 (€193.246 - €534.626)	€ 270.346 (€174.571 - €457.072)
IE (LYG)	3,23 (2,18 - 4,49)	3,37 (2,23 - 4,77)	2,67 (1,84 - 3,61)
IE (QALY gained)	2,83 (1,91 - 3,90)	2,94 (1,96 - 4,12)	2,37 (1,65 - 3,20)
ICER (€/LYG)	€ 94.127 (€59.056 - €160.124)	€ 92.387 (€57.597 - €158.107)	€ 102.787 (€64.648 - €169.952)
ICER (€/QALY gained)	€ 107.554 (€66.726 - €181.056)	€ 105.858 (€65.571 - €178.823)	€ 115.637 (€72.726 - €193.600)

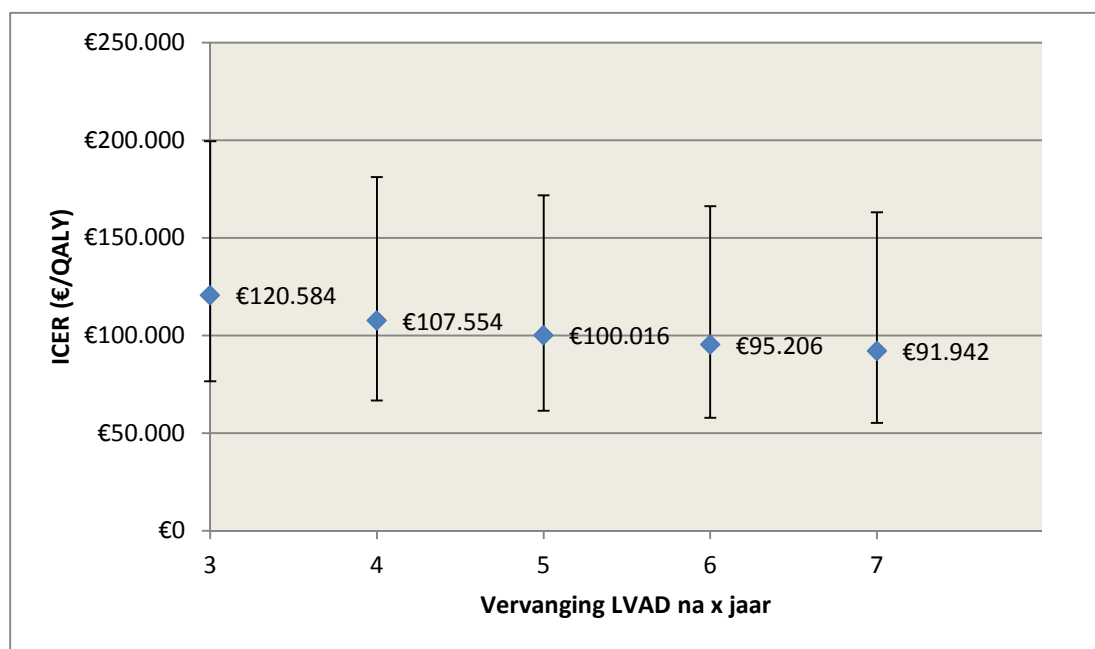
Gem.: gemiddelde; HM-II: HeartMate II; IC: incrementele kosten; ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; IE: incrementele effecten; LYG: gewonnen levensjaar; OPT: optimale medicamenteuze behandeling; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit.

Vervolgens werd ook de levensduur van een LVAD gemodelleerd. In het basisscenario werd verondersteld dat een LVAD gemiddeld genomen na 4 jaar zou worden vervangen. Figuur 16 toont de impact indien deze levensduur wordt verkort (3 jaar) of verlengd (5, 6 of 7 jaar). In het algemeen kunnen we stellen dat er een relatief belangrijke daling van de ICER wordt vastgesteld. Echter, met een op dit ogenblik hoogstwaarschijnlijk onrealistische gemiddelde levensduur van 7 jaar bedraagt de ICER gemiddeld nog steeds meer dan €90.000 per gewonnen QALY. De voornaamste redenen zijn dat de relatief dure initiële implantatie, kosten voor rehospitalisaties en maandelijkse kosten voor LVAD patiënten behouden blijven.

Figuur 17 weerspiegelt de invloed van het wijzigen van de kosten van een LVAD implantatie en vervanging. Enkel een (momenteel hoogstwaarschijnlijk onrealistische) drastische daling van deze kosten met €50.000 resulteert in een gemiddelde ICER van ongeveer €80.000 per gewonnen QALY.

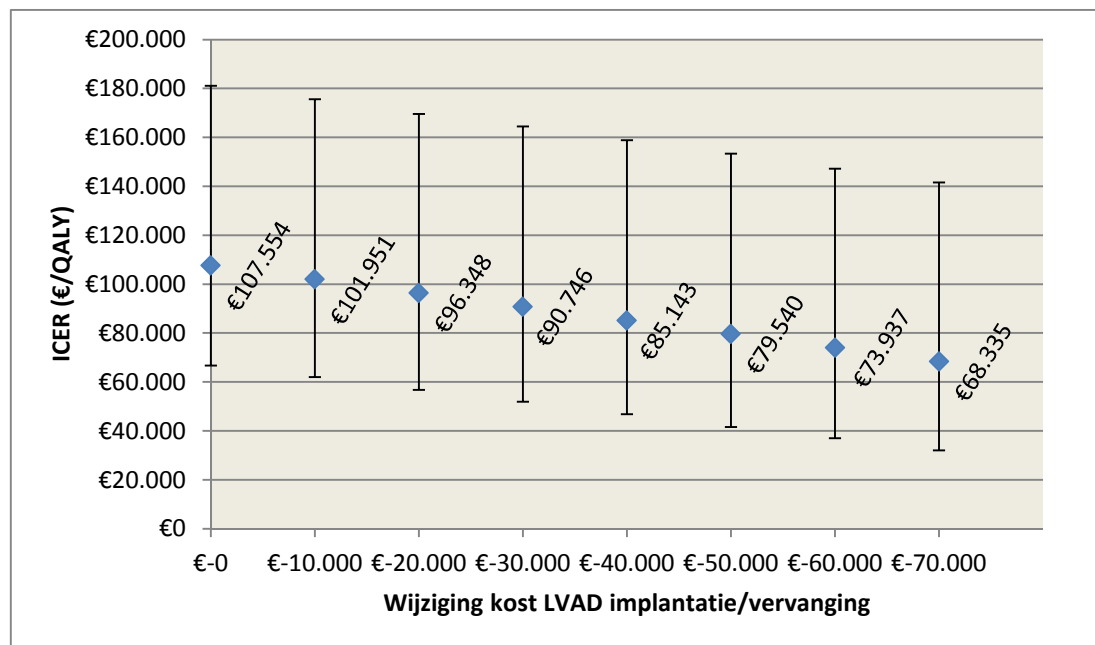


Figuur 16: Scenario analyse levensduur LVAD (benaderingen 2)



ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio; LVAD: left ventricular assist device; QALY: levensjaar aangepast voor levenskwaliteit

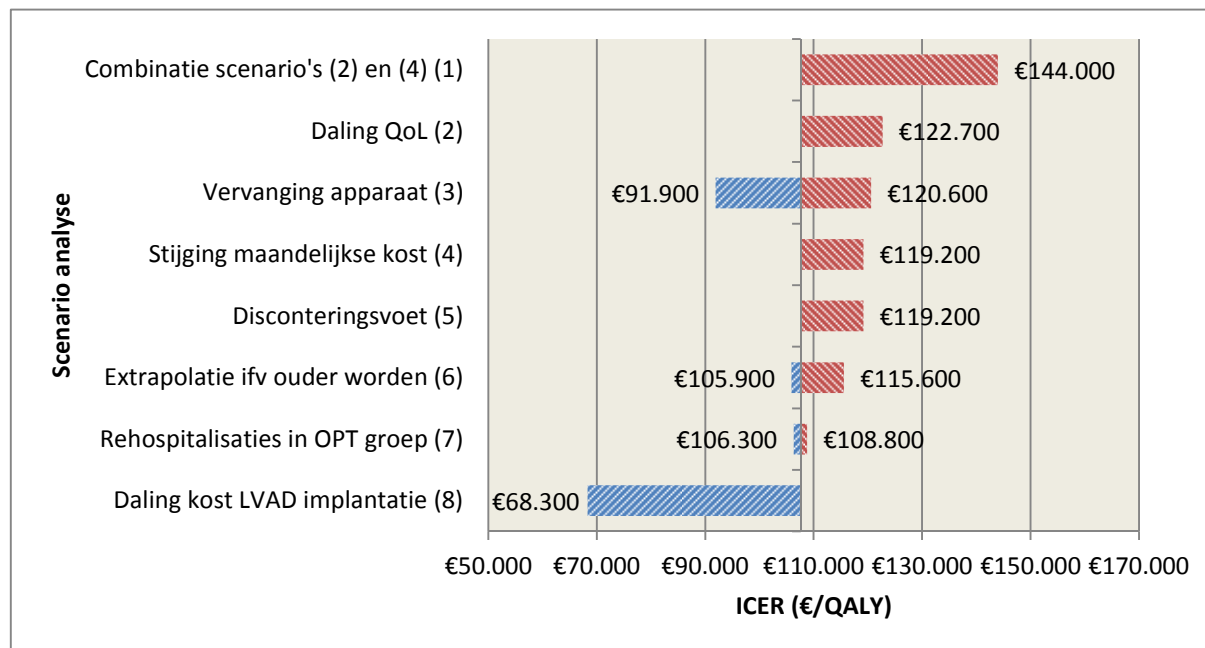
Figuur 17: Scenario analyse daling kost LVAD implantatie/vervanging (benaderingen 2)



In de laatste twee scenario's wordt nagegaan wat de impact is van het wijzigen van de gemiddelde maandelijkse kost en de gemiddelde levenskwaliteit in zowel de LVAD als OPT groep. De resultaten worden samen met alle voorgaande scenario's gepresenteerd op een tornado figuur (Figuur 18). Een stijging van de maandelijkse kosten (+€1000) in beide groepen doet de ICER stijgen tot bijna €120.000 per gewonnen QALY. Eenzelfde invloed

wordt vastgesteld door een daling van de levenskwaliteit (-0,15) tot 0,40 en 0,66 in de OPT en LVAD groep, respectievelijk. Het absolute verschil voor een patiënt op een bepaald tijdstip blijft gelijk tussen LVAD en OPT (t.t.z. een verschil van 0,26). Door de langere overlevingsduur in de LVAD groep gaat het incrementele effect echter zwaarder doorwegen in deze groep. Indien beide scenario's worden gecombineerd loopt de ICER verder op tot ongeveer €144.000 per gewonnen QALY.

Figuur 18: Tornado één- en tweewegssensitiviteitsanalyses (benaderingen 2)



(1) Combinatie scenario's daling QoL (2) en stijging maandelijkse kost (4); (2) De gemiddelde QoL daalt met 0,15 voor zowel de LVAD als OPT groep; (3) Het apparaat wordt na 3 of 7 jaar vervangen; (4) De maandelijkse kost stijgt met €1000 voor zowel de LVAD als OPT groep; (5) Zowel kosten als effecten worden aan 3% verdisconteerd; (6) Geen leeftijdsgelateerde toename versus relatieve stijging; (7) Aantal rehospitalisaties per patiëntjaar is 40% hoger of gelijk aan aantal in LVAD groep; (8) daling kost LVAD implantatie/vervanging met €70.000.

### **Key points**

- Er bestaat geen rechtstreekse vergelijking tussen optimale medicamenteuze behandeling (OPT) en het implanteren van een 2<sup>e</sup>-generatie LVAD bij eindstadium hartfalen.
- Een indirecte vergelijking is mogelijk via het combineren van de resultaten van de REMATCH studie (OPT – 1<sup>e</sup>-generatie LVAD) en de HeartMate II Destination Therapy Trial studie van Slaughter (1<sup>e</sup>-generatie LVAD – 2<sup>e</sup>-generatie LVAD).
- Een kosten-utiliteitsanalyse werd uitgevoerd voor de Nederlandse context waarbij de farmaco-economische richtlijnen van het College voor zorgverzekeringen werden gevolgd.
- Er zijn geen kostengegevens ter beschikking met betrekking tot LVAD als bestemmingstherapie aangezien deze interventie op het ogenblik van het uitvoeren van de studie geen deel uitmaakt van het zorgpakket.
- Als best benaderende bron is de kostenmeting hoofdzakelijk gebaseerd op data van het UMC Utrecht voor LVAD als overbruggingstherapie. Hiervoor werden financiële gegevens van 69 patiënten met een HM-II anoniem ter beschikking gesteld.
- De kost van een LVAD implantatie werd berekend op ongeveer €126.000. Het LVAD toestel neemt hiervan het grootste deel voor zijn rekening (€70.000) gevolgd door de kost voor verpleegdagen (incl. IC) die gemiddeld ongeveer €42.400 bedroeg.
- Tussentijdse resultaten wezen op een relatief hoge ICER. Op basis hiervan werd er verkozen om in geval van twijfel rond de centrale waarde van bepaalde kosten het meest gunstige alternatief in acht te nemen. Dit heeft als gevolg dat de bekomen incrementele kosten en ICERs eerder als een ondergrens mogen worden aanschouwd.
- Op basis van het relatief meest gunstige model met een levenslange tijdshorizon bedraagt de (niet verdisconteerde) levensverwachting 0,82 (95%BI 0,66 – 0,99) jaar en 4,33 (95%BI 3,17 – 5,71) jaar voor de OPT en LVAD groep, respectievelijk.

- Het verdisconteerde incrementele effect (verdiscontering aan 1.5%) bedraagt 2,83 (95%BI 1,91 – 3,90) levensjaren aangepast voor levenskwaliteit. In combinatie met een verdisconteerde incrementele kost (verdiscontering aan 4%) van ongeveer €300.000 resulteert dit in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €107.600 (95%BI 66.700 – 181.000) per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit (QALY).
- In de meest realistische scenario analyses blijft de ICER boven de €100.000 per QALY. Een (drastische) daling in de kosten van een LVAD implantatie/vervanging en/of verlenging van de levensduur van het apparaat kan de ICER onder deze waarde doen dalen.

## 7 BUDGET IMPACT

Een uitbreiding van het zorgpakket met LVAD implantaties als bestemmingstherapie zal een impact hebben op het budget. In dit deel worden epidemiologische gegevens en kostendata gecombineerd om een inschatting te maken van de incrementele budget impact bij mogelijke terugbetaling van deze interventie.

Voor de epidemiologische data verwijzen we naar hoofdstuk 2. Er werd ingeschat dat er jaarlijks 400 tot 800 nieuwe patiënten zouden zijn in Nederland met eindstadium hartfalen. Slechts een deel van deze patiënten zou in aanmerking komen voor een LVAD als bestemmingstherapie. Het is onbekend hoe groot dit deel zou zijn. Een correcte inschatting van het jaarlijks aantal patiënten dat een LVAD als bestemmingstherapie zou kunnen krijgen is hierdoor moeilijk in te schatten. In de berekeningen in dit hoofdstuk wordt rekening gehouden met een (makkelijk te verrekenen) arbitrair aantal van jaarlijks 100 patiënten.

Voor de kosten maken we gebruik van het economisch model uit het vorig hoofdstuk. Aan de hand van dit model wordt nagegaan wat het extra zou kosten indien overgegaan wordt op LVAD implantatie i.p.v. optimale medicamenteuze behandeling voor 100 patiënten. Aan de hand van het model kan de jaarlijkse extra budget impact berekend worden. Deze budget impact wordt onderverdeeld in verschillende categorieën: kosten voor de LVAD implantatie (toestel, OK en PLS, verpleegdagen, beeldvormend onderzoek, laboratoriumbepalingen, bloedproducten, functieonderzoeken en maatschappelijk werk), kosten voor LVAD vervangingen, rehospitalisatiekosten en maandelijkse kosten (LVAD toebehoren, huur PBU, fysiotherapie, diëtetiek, follow-up medicatie en follow-up onderzoeken). Tabel 43 in het vorige hoofdstuk geeft een overzicht van deze kosten in het model. Voor het berekenen van de incrementele budget impact worden de kosten niet verdisconteerd.

De incrementele budget impact wordt in twee stappen berekend. In een eerste stap wordt de extra jaarlijkse kost berekend voor 100 patiënten indien ze een LVAD krijgen i.p.v. OPT. In een tweede stap berekenen we de budget impact doorheen de jaren door jaarlijks bij 100 extra patiënten een LVAD te implanteren. Zodoende wordt niet alleen de korte termijn maar ook de lange termijn 'steady state' incrementele budget impact berekend.

De budget impact voor 100 LVAD implantaties bedraagt initieel ongeveer €12,65 miljoen (Tabel 49). Het grootste deel hiervan wordt gedragen door de kost van het toestel (€7 miljoen). In het model werd er verondersteld dat gemiddeld genomen na 4 jaar de toestellen worden vervangen. Dit resulteert in een extra budget impact na 4 jaar voor de overlevenden van ongeveer €5 miljoen (Tabel 49). Dit is 2,3 miljoen en €1 miljoen na 8 en 12 jaar, respectievelijk. De incrementele budget impact voor rehospitalisaties is het eerste jaar nog relatief laag aangezien deze kost ook sterk aanwezig is in de OPT groep. Naarmate het aantal overlevende patiënten in de OPT groep sterker daalt t.o.v. de LVAD groep stijgt de incrementele budget impact voor rehospitalisaties in het tweede en derde jaar. Daarna daalt deze kost (aangezien er geen overlevenden meer zijn na 3 jaar in de OPT groep en het aantal overlevenden met een LVAD ook verder daalt). Hetzelfde patroon wordt vastgesteld voor de incrementele maandelijkse kosten (Tabel 49). Zodoende kan de totale jaarlijkse incrementele budget impact berekend worden indien éénmalig 100 patiënten een LVAD implantatie zouden krijgen.

Tabel 49: Jaarlijkse incrementele budget impact LVAD implantatie (éénmalig 100 LVAD implantaties)

	jaar 1	jaar 2	jaar 3	jaar 4	jaar 5
<b>LVAD plaatsing</b>	€ 12.650.316 (€9.065.031 - €20.579.609)	/	/	/	/
<b>LVAD vervanging</b>	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)	€ 5.059.335 (€3.191.534 - €8.515.175)	€ 0 (€0 - €0)
<b>Rehospitalisaties</b>	€ 260.103 (€4.762 - €1.304.303)	€ 852.036 (€123.355 - €3.739.267)	€ 970.443 (€140.112 - €4.197.211)	€ 945.094 (€139.587 - €4.006.525)	€ 780.083 (€114.109 - €3.340.846)
<b>Maandelijkse kosten</b>	€ 497.630 (-€245.154 - €1.250.967)	€ 707.174 (€201.546 - €1.252.613)	€ 716.715 (€308.798 - €1.168.535)	€ 660.549 (€326.199 - €1.052.791)	€ 545.673 (€264.072 - €896.557)
<b>Totaal</b>	<b>€ 13.408.049</b> (€9.607.770 - €21.290.854)	<b>€ 1.559.210</b> (€488.104 - €4.415.442)	<b>€ 1.687.158</b> (€622.610 - €4.901.592)	<b>€ 6.664.978</b> (€4.181.494 - €11.099.901)	<b>€ 1.325.756</b> (€473.550 - €3.964.894)
	jaar 6	jaar 7	jaar 8	jaar 9	jaar 10
<b>LVAD vervanging</b>	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)	€ 2.328.493 (€1.233.693 - €4.328.251)	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)
<b>Rehospitalisaties</b>	€ 642.969 (€92.761 - €2.804.524)	€ 529.054 (€74.554 - €2.307.640)	€ 434.436 (€59.114 - €1.934.859)	€ 355.907 (€46.677 - €1.592.977)	€ 290.796 (€36.542 - €1.319.627)
<b>Maandelijkse kosten</b>	€ 450.152 (€209.628 - €760.984)	€ 370.734 (€166.662 - €648.327)	€ 304.717 (€132.007 - €549.705)	€ 249.879 (€103.205 - €461.835)	€ 204.370 (€80.710 - €386.920)
<b>Totaal</b>	<b>€ 1.093.121</b> (€383.310 - €3.284.979)	<b>€ 899.788</b> (€298.850 - €2.736.516)	<b>€ 3.067.646</b> (€1.578.438 - €5.609.494)	<b>€ 605.786</b> (€188.812 - €1.885.391)	<b>€ 495.166</b> (€149.393 - €1.557.807)
	jaar 11	jaar 12	jaar 13	jaar 14	jaar 15
<b>LVAD vervanging</b>	€ 0 (€0 - €0)	€ 1.029.338 (€428.011 - €2.064.757)	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)	€ 0 (€0 - €0)
<b>Rehospitalisaties</b>	€ 236.855 (€28.440 - €1.083.649)	€ 192.221 (€22.245 - €884.380)	€ 155.361 (€17.234 - €719.604)	€ 124.977 (€13.272 - €578.101)	€ 99.985 (€10.319 - €461.663)
<b>Maandelijkse kosten</b>	€ 166.634 (€62.770 - €325.548)	€ 135.377 (€48.281 - €269.946)	€ 109.538 (€36.762 - €225.753)	€ 88.215 (€28.052 - €186.289)	€ 70.656 (€21.007 - €154.123)
<b>Totaal</b>	<b>€ 403.489</b> (€117.707 - €1.272.456)	<b>€ 1.356.936</b> (€534.845 - €2.786.148)	<b>€ 264.899</b> (€70.863 - €857.082)	<b>€ 213.192</b> (€54.487 - €697.402)	<b>€ 170.642</b> (€41.717 - €560.664)

Tussen haakjes wordt het 95%BI weergegeven.

Indien jaarlijks 100 patiënten een LVAD als bestemmingstherapie zouden krijgen, dan zal de totale incrementele budget impact jaar na jaar toenemen tot een 'steady state' wordt bereikt. Naast de nieuwe LVAD implantaties veroorzaken overlevenden uit de voorgaande jaren ook extra kosten. Deze stijging in de incrementele budget impact is het grootst als de eerste LVAD toestellen worden vervangen, t.t.z. na 4 jaar in het model (Tabel 50). In het eerste jaar mag men rekenen op een incrementele budget impact van meer dan €13 miljoen. Na 4 jaar is dit reeds meer dan €23 miljoen. Na 14 jaar is dit al toegenomen tot meer dan €33 miljoen.

Tabel 50: Jaarlijkse incrementele budget impact LVAD implantatie (jaarlijks 100 LVAD implantaties)

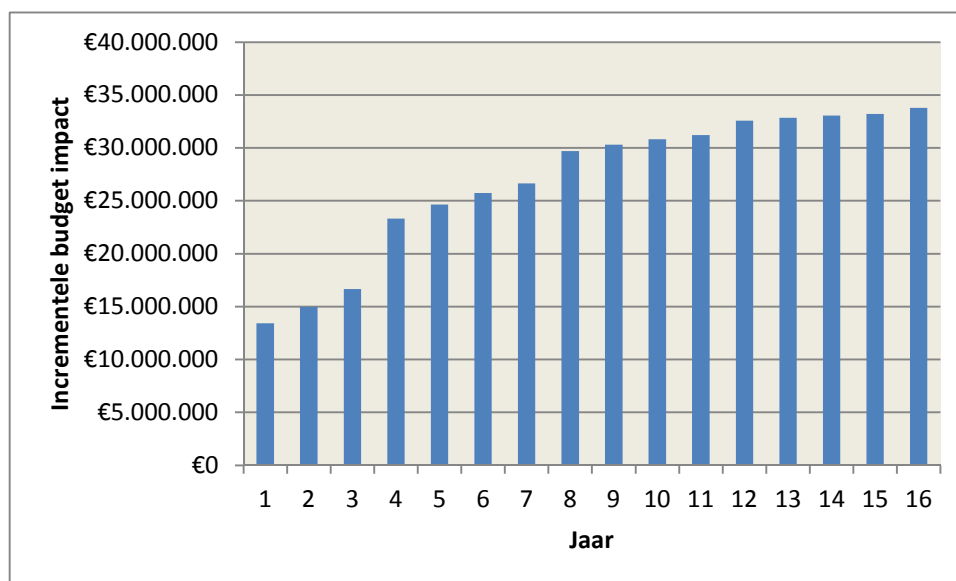
	jaar 1	jaar 2	jaar 3	jaar 4	jaar 5	jaar 6	jaar 7	jaar 8
	€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646
		€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788
			€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121
				€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756
					€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978
						€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158
							€13.408.049	€1.559.210
								€13.408.049
<b>Totaal</b>	<b>€13.408.049</b>	<b>€14.967.259</b>	<b>€16.654.417</b>	<b>€23.319.395</b>	<b>€24.645.151</b>	<b>€25.738.272</b>	<b>€26.638.060</b>	<b>€29.705.706</b>

	jaar 9	jaar 10	jaar 11	jaar 12	jaar 13	jaar 14	jaar 15	jaar 16
	€605.786	€495.166	€403.489	€1.356.936	€264.899	€213.192	€170.642	€559.346
	€3.067.646	€605.786	€495.166	€403.489	€1.356.936	€264.899	€213.192	€170.642
	€899.788	€3.067.646	€605.786	€495.166	€403.489	€1.356.936	€264.899	€213.192
	€1.093.121	€899.788	€3.067.646	€605.786	€495.166	€403.489	€1.356.936	€264.899
	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646	€605.786	€495.166	€403.489	€1.356.936
	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646	€605.786	€495.166	€403.489
	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646	€605.786	€495.166
	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646	€605.786
	€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788	€3.067.646
		€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121	€899.788
			€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756	€1.093.121
				€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978	€1.325.756
					€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158	€6.664.978
						€13.408.049	€1.559.210	€1.687.158
							€13.408.049	€1.559.210
								€13.408.049
<b>Totaal</b>	<b>€30.311.492</b>	<b>€30.806.658</b>	<b>€31.210.147</b>	<b>€32.567.083</b>	<b>€32.831.982</b>	<b>€33.045.174</b>	<b>€33.215.815</b>	<b>€33.775.161</b>

Figuur 19 toont visueel aan dat de stijging in incrementele budget impact afneemt naarmate er minder en minder overlevenden zijn van de eerste 100 LVAD implantaties als bestemmingstherapie. Zodoende wordt na verloop van tijd een 'steady state' bereikt (onder voorwaarde dat het jaarlijks aantal stabiel zou blijven op een 100-tal LVAD implantaties). We merken op dat de (incrementele) kosten in het model eerder een ondergrens waren voor de incrementele kosten. Een initiële en 'steady state' incrementele budget impact van €13 miljoen en €33 miljoen, respectievelijk, mag dan ook eerder als een ondergrens worden aanschouwd, in acht genomen dat jaarlijks 100 patiënten een LVAD krijgen als bestemmingstherapie.

Figuur 19: Jaarlijkse incrementele budget impact LVAD implantatie (jaarlijks 100 LVAD implantaties)



### Key points

- Zoals aangegeven in het epidemiologisch hoofdstuk van dit rapport is het moeilijk een correcte inschatting te maken van het jaarlijks aantal patiënten dat een LVAD als bestemmingstherapie zou kunnen krijgen.
- In de berekeningen voor de incrementele budget impact wordt rekening gehouden met een arbitrair aantal van 100 patiënten die jaarlijks een LVAD als bestemmingstherapie zouden krijgen i.p.v. optimale medicamenteuze behandeling.
- In het eerste jaar mag men rekenen op een incrementele budget impact van meer dan €13 miljoen. Na 4 jaar is dit reeds meer dan €23 miljoen. In een lange-termijn 'steady state' wordt dit meer dan €33 miljoen.
- De incrementele kosten die gebruikt werden om deze berekeningen te maken waren hoogstwaarschijnlijk onderschat. Bijgevolg mogen de berekeningen voor de incrementele budget impact ook eerder als ondergrens worden beschouwd.



## 8 DISCUSSIE

### 8.1 EPIDEMIOLOGIE

Er zijn geen Nederlandse schattingen over het aantal patiënten met eindstadium hartfalen voorhanden. Extrapolatie van buitenlandse prevalentiecijfers geeft een ruwe schatting van 1200-2400 mensen met eindstadium hartfalen in Nederland, en 400-800 nieuwe gevallen per jaar. Deze schattingen zijn slechts een indicatie van het aantal mensen dat in aanmerking komt voor een LVAD als bestemmingstherapie. Immers, een aantal patiënten komt in aanmerking voor harttransplantatie en een aantal patiënten zal niet in aanmerking komen voor een LVAD als bestemmingstherapie vanwege specifieke contra-indicaties of comorbiditeit. Ook zal een deel van de patiënten overlijden voor de ingreep. In Nederland worden er zo'n 30 harttransplantaties per jaar uitgevoerd en staan er op enig ogenblik rond de 50 patiënten op de wachtlijst ([www.transplantatiestichting.nl](http://www.transplantatiestichting.nl)). Een klein aantal patiënten bij wie LVAD als bestemmingstherapie is toegepast zal zodanig verbeteren dat ze alsnog in aanmerking komen voor harttransplantatie. De 400-800 nieuwe jaarlijkse gevallen van eindstadium hartfalen moeten als een absolute bovengrens gezien worden voor het aantal mensen dat in aanmerking komt voor een LVAD als bestemmingstherapie. Het werkelijke aantal zal hoogstwaarschijnlijk beduidend lager liggen. In de Verenigde Staten (300 miljoen inwoners) is het aantal LVAD's, ingebracht als bestemmingstherapie, sterk achter gebleven bij de geschatte vraag. Jaarlijks worden er zo'n 100 LVAD's als bestemmingstherapie ingebracht.<sup>49</sup>

### 8.2 LVAD IMPLANTATIE IN NEDERLAND

In Nederland zijn er drie harttransplantatiecentra aangewezen in Utrecht, Rotterdam en Groningen. Implantatie van inwendige kunstorganen wordt momenteel enkel uitgevoerd in de academische centra van Rotterdam en Utrecht. De toepassing van LVAD's wordt als gebruikelijke zorg beschouwd, doch uitsluitend indien de indicatie overbruggingstherapie aan de orde is.

De onderzoeksvraag focust op LVAD als bestemmingstherapie. De ervaring die is opgedaan in de Nederlandse centra is niet zomaar over te dragen op deze populatie. Het verschil in leeftijd, het in/exclusie criteria i.v.m. het al dan niet in aanmerking komen voor harttransplantatie (door nierfalen of bij diabetici) en andere factoren tonen dit duidelijk aan. Zo bijvoorbeeld is de overleving na 1 jaar in de populatie met een LVAD als overbruggingstherapie in het UMC Utrecht 83%, terwijl dit 68% is in de RCT van Slaughter<sup>2</sup> met een LVAD als bestemmingstherapie. Bijgevolg is het duidelijk dat de Nederlandse data niet bruikbaar zijn voor het inschatten van de (kosten)-effectiviteit van LVAD als bestemmingstherapie t.o.v. optimale medische behandeling.

De Nederlandse ervaring toont wel aan dat er vooruitgang wordt geboekt op verschillende domeinen. Sinds 2000 is het de gewoonte dat patiënten naar huis gaan met een LVAD, terwijl voordien patiënten in het ziekenhuis bleven in afwachting van hun harttransplantatie of tot het ogenblik van overlijden. Er zijn ook verschillende patiënten met meer dan 3 jaar LVAD ondersteuning, tot zelfs 4 jaar, terwijl de opvolging nog niet ten einde is.

In afwezigheid van Nederlandse gegevens voor LVAD implantatie als bestemmingstherapie biedt de ervaring met overbruggingstherapie een goede (best beschikbare) bron voor het inschatten van kosten voor LVAD als bestemmingstherapie (zie 8.4.2).

## 8.3 MEDISCHE LITERATUUR

### 8.3.1 EFFECTIVITEIT

De medische literatuur over de effectiviteit van steunharten als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen bestaat in hoofdzaak uit observationeel materiaal. Slechts 2 RCT's bestudeerden het nut van LVAD's voor deze indicatie. In de REMATCH studie werd optimale medische behandeling vergeleken met een pulsatiele LVAD (de HeartMate VE).<sup>1</sup> Slaughter et al. vergeleken een pulsatiele LVAD (de HeartMate XVE) met een continue LVAD (de HeartMate II).<sup>2</sup> Geen enkele RCT vergeleek optimale medische behandeling met een continue LVAD.

De REMATCH studie toonde een duidelijk overlevingsvoordeel van behandeling met de HeartMate VE ten opzichte van optimale medische behandeling na 1 jaar.<sup>1</sup> Na 2 jaar was dit overlevingsvoordeel niet meer significant, een langere follow-up werd niet gerapporteerd. Slaughter et al. vonden een zeer gelijkaardige overleving in hun HeartMate XVE groep.<sup>2</sup> De overleving in de HeartMate II groep was significant beter na 2 jaar. Ook hier is geen langere follow-up beschikbaar.

Onrechtstreeks zou men dus kunnen veronderstellen dat de overleving met continue LVAD's beter is dan met optimale medische behandeling, zij het niet dat er bij die optimale medische behandeling in de REMATCH studie belangrijke kanttekeningen te maken zijn. De REMATCH studie werd uitgevoerd tussen 1998 en 2001. Voor de optimale medische behandeling werden door een medisch comité richtlijnen opgesteld volgens de toen geldende standaarden. Details over deze richtlijnen zijn niet voorhanden, maar behandeling met digoxine, ACE-remmers (of bij intolerantie angiotensinereceptorblokkers) en diuretica stonden centraal.<sup>4</sup> Bovendien werd ook gestreefd naar het stopzetten van intraveneuze inotropica.<sup>1</sup> De meerderheid van de patiënten werd inderdaad behandeld met diuretica (97%) en digoxine (85%), maar het percentage patiënten dat behandeld werd met ACE-remmers (51%) of angiotensinereceptorblokkers (18%) was eerder laag. Of hierbij ook maximale dosissen gebruikt werden is onduidelijk.

Volgens de huidige CBO-richtlijn dient bij een patiënt met hartfalen en een verminderde ejectiefractie gestart te worden met diuretica en ACE-remmers (of bij intolerantie angiotensinereceptorblokkers), beiden op te titreren tot de patiënt klinisch stabiel is (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Cardiovasculaire-aandoening/?p=239>). Bij persisterende klachten dient een bètablokker toegevoegd te worden, en in tweede instantie een aldosteronantagonist of een angiotensinereceptorblokker. Digoxine kan in een verder stadium overwogen worden. Inotropica zijn volgens het CBO enkel geïndiceerd bij hypotensie met tekenen van weefselhypoperfusie. Geheel gelijklopend zijn de huidige behandelstandaarden met andere woorden niet met die van 10 jaar geleden, wat maakt dat de overlevingscijfers gerapporteerd in de REMATCH studie voor de optimale medisch behandelde groep nu misschien niet meer gelden. Anders gezegd, het is niet ondenkbaar dat het overlevingsvoordeel van pulsatiele LVAD's ten opzichte van de huidige

optimale medische behandeling minder uitgesproken is dan gerapporteerd in de REMATCH studie.

Opvallend zijn de uiteenlopende overlevingscijfers gerapporteerd in de RCT's en observationele studies. Zo varieert de 1-jaarsoverleving met de HeartMate (X)VE tussen 52%<sup>3</sup> en 77%<sup>19</sup>, en de 2-jaarsoverleving zelfs tussen 24%<sup>2</sup> en 77%.<sup>19</sup> Plausibele verklaringen hiervoor zijn enerzijds de groeiende ervaring met de LVAD apparaten en anderzijds verschillen in patiëntselectie. In een post-hoc analyse van de REMATCH studie werd reeds aangetoond dat ervaring bepalend is in de overleving van patiënten die behandeld worden met een LVAD als bestemmingstherapie.<sup>5</sup> Ook wat betreft patiëntselectie kon de REMATCH studie aantonen dat het vooral patiënten met een verder gevorderd hartfalen zijn (bvb. patiënten behandeld met inotropica) die baat hebben met een LVAD.<sup>6</sup> Verschillende observationele studies vonden een aantal (niet onlogische) prognostische factoren die het risico op overlijden helpen voorspellen, zoals het INTERMACS niveau,<sup>7, 8</sup> de leeftijd, hartinfarct vóór implantatie, voorafbestaand rechterventrikelfalen, acuut postcardiotomie hartfalen, sepsis met begeleidend respiratoir falen vóór implantatie,<sup>9</sup> en acute nierinsufficiëntie.<sup>10</sup>

Een beperkt aantal studies, in hoofdzaak de twee hoger besproken RCT's, evalueerden het effect van LVAD als bestemmingstherapie op de functionele status van de patiënt. Hierbij werden vooral de effecten op de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest beschreven. Zowel voor pulsatiele als continue LVAD's werden significante verbeteringen vastgesteld, zonder significante verschillen onderling. De vraag stelt zich echter of deze uitkomsten wel relevant zijn. De ESC richtlijnen, die weliswaar van 2005 dateren, bevelen de  $VO_2$  max aan als uitkomst voor de evaluatie van de functionele status, en stellen het gebruik van de 6-minuten wandeltest in vraag.<sup>11</sup> Een Nederlandse studie uit 2001 evalueerde het effect van LVAD als BTT op de functionele status.<sup>12</sup> Twaalf weken na implantatie van de LVAD was de  $VO_2$  max gestegen tot een niveau (22.8 ml/kg/min) dat gehandhaafd werd tot een jaar na harttransplantatie (26.2 ml/kg/min,  $p > 0.05$ ).

Ook wat betreft de levenskwaliteit zijn de gegevens hoofdzakelijk beperkt tot de twee hoger besproken RCT's. Hierbij werd voornamelijk gebruikt gemaakt van de *Minnesota Living With Heart Failure*, *Kansas City Cardiomyopathy* en *SF-36* schalen. Voor zowel pulsatiele als continue LVAD's werden significante verbeteringen vastgesteld, maar de verbetering was meer uitgesproken met continue pompen.

---

### 8.3.2 VEILIGHEID

De evidence base voor het beoordelen van de veiligheid van LVAD als bestemmingstherapie is zwak. De beschikbare RCT's includeerden relatief kleine patiënten aantallen en waren van korte duur. Daarbij is er voor de verschillende vergelijkingen, namelijk pulsatiele pompen versus medische behandeling, continue pompen versus medische behandeling en pulsatiele versus continue pompen, telkens slechts één gecontroleerde studie beschikbaar.<sup>1, 2, 22</sup> Observationele studies kunnen dit in principe opvangen, maar er werden maar vier observationele studies geïdentificeerd die groter en van langere duur zijn dan de beschikbare RCT's.<sup>9, 15, 16, 28</sup> Daarbij rapporteren niet alle studies de resultaten per patiënten jaar, en is de rapportage van betrouwbaarheidsintervallen bijna onbestaande. Het is ook niet altijd duidelijk of het om incidenten dan wel patiënten gaat als er percentages gerapporteerd

worden. Dit alles maakt dat we slechts zeer voorzichtige uitspraken over de veiligheid van LVAD's als bestemmingstherapie kunnen doen.

Algemeen kan men stellen dat LVAD's aanleiding geven tot meer incidenten dan medische behandeling, en dat pulsatiele pompen vaker vervangen moeten worden dan continue pompen. De meest frequente incidenten zijn bloedingen, infecties, en CVA. Andere incidenten zijn rechter hartfalen, arrytmie, nierfalen en falen van het apparaat. Gebaseerd op het beschikbare bewijs kan men ervan uitgaan dat er ongeveer 0.4 bloedingen / patiënten jaar zullen optreden.

De schattingen voor CVA en infecties zijn moeilijker te interpreteren. Niet alle studies rapporteren CVA apart, en verschillende studies rapporteren neurologische dysfunctie, wat zowel transiënte als permanente aandoeningen inhoudt. Deze laatste bestaat uit CVA maar ook uit andere aandoeningen, zoals toxisch-metabole encefalopathie. Neurologische dysfunctie varieert van 0.15-1.37 events / patiënten jaar. Deze laagste schatting komt van een studie van 42 patiënten uit het Thoratec register die geopereerd werden in een van de vier centra met het hoogste volume.<sup>20</sup> Neurologische dysfunctie wordt in deze studie niet gedefinieerd. Permanente neurologische aandoeningen variëren van 0.23-0.46 events / patiënten jaar. In de REMATCH trial was het risico op een CVA 0.19 / patiënten jaar.<sup>14</sup>

Pocket infecties variëren van 0.04-0.44 / patiënten jaar, waar opnieuw de laagste schatting komt van de hierboven genoemde Thoratec register analyse.<sup>20</sup> Sepsis varieert van 0.13-0.53 / patiënten jaar. Hier komt de laagste schatting van een recentere analyse van het Thoratec register, ditmaal van een enkel centrum.<sup>19</sup> De hoogste schatting komt van de REMATCH trial.<sup>13</sup> Patiënten met een continue pomp hadden minder sepsis en LVAD gerelateerde infecties, en moesten minder vaak de pomp laten vervangen. Het moet wel worden opgemerkt dat de frequentie van sepsis in de pulsatiele arm van de Slaughter trial veel hoger ligt dan die van de REMATCH en andere studies.<sup>2</sup> Het significante verschil is dus terug te brengen op een hogere incidentie van sepsis in de pulsatiele arm eerder dan een lagere incidentie in de continue arm. Vervangen van de pomp is wel opvallend lager in de continue arm: 0.06 / patiënten jaar bij continue pompen in vergelijking met 0.51 in de pulsatiele arm en 0.77 in de REMATCH trial.

Gebaseerd op de studie van Deng, die het optreden van events uitsplitst per postoperatieve periode, kunnen we ervan uitgaan dat het hoogste risico op bloeding, rechter hartfalen, nierfalen, CVA en sepsis zich in de eerste maand postoperatief bevindt.<sup>9</sup> Er is geen onderzoek naar het effect van het volume van een centrum of chirurg op de veiligheid van de procedure.

---

### 8.3.3 ALGEMENE BEDENKINGEN

Een aantal algemene bedenkingen zijn te plaatsen bij de literatuur over LVAD's als bestemmingstherapie. Ten eerste is uit het voorgaande duidelijk dat de meeste gepubliceerde ervaring beschikbaar is voor de HeartMate LVAD's. Dit is louter een vaststelling, en dit document mag dan ook niet beschouwd worden als een pleidooi voor de HeartMate LVAD's. Het is echter moeilijk om de beschreven resultaten als een 'klasse-effect' te beschouwen, gezien de dikwijls belangrijke verschillen in werking tussen de LVAD's onderling, ook wat betreft pulsatiele pompen onderling en continue pompen onderling. De

lopende studies met de HeartWare LVAD en VentrAssist LVAD moeten duidelijk maken of het hier werkelijk om een klasse-effect gaat. Ten tweede, gegevens over een follow-up langer dan 2 jaar zijn zeer zelden beschikbaar, en komen enkel uit kleine observationele studies van slechte kwaliteit. Inschattingen over de effecten van LVAD als bestemmingstherapie op langere termijn blijven dus zeer moeilijk.

## 8.4 ECONOMISCH LUIK

### 8.4.1 ECONOMISCH LITERATUUROVERZICHT

De enige beschikbare RCT met de huidige tweede-generatie toestellen is die van Slaughter et al.<sup>2</sup> De resultaten van deze HeartMate II Destination Therapy Trial werden in 2009 gepubliceerd. De economische literatuur over de kosteneffectiviteit van LVAD's bevat enkel studies die daarvoor werden gepubliceerd en een eerste-generatie LVAD vergelijken met optimale medische behandeling (OPT). Dit heeft als gevolg dat deze economische evaluaties niet direct bruikbaar zijn voor het trekken van conclusies omtrent de kosteneffectiviteit van tweede-generatie toestellen. Het uitvoeren van een systematische review van economische evaluaties blijft echter heel nuttig voor het opstellen van het eigen context-specifieke model in de zoektocht naar relevante input parameters.<sup>91</sup>

De studies uit het economisch literatuuroverzicht zijn relatief ongunstig over de kosteneffectiviteit van eerste-generatie LVAD's. Clegg et al.<sup>34</sup> rapporteerde een ICER voor het basisscenario van ongeveer £170.000 per gewonnen QALY die voor elk van de beschreven scenario's relatief ongunstig bleef. De auteurs concludeerden dat LVAD niet kosteneffectief is voor patiënten met eindstadium hartfalen, gebruik makende van de ICER drempelwaarde in het VK van £30.000 per QALY. De Nederlandse studie<sup>80</sup> berekende een ICER van ongeveer €112.000 per gewonnen QALY, wat aanmerkelijk hoger was dan de ICER van andere interventies en hoger dan de grenswaarde die door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg was voorgesteld (€80.000/QALY). In onze systematisch review werden ook twee alternatieve studies geïdentificeerd. Girling et al.<sup>81</sup> varieerden de prijs van een LVAD en de verbetering in overleving. In het basisscenario was LVAD bij eender welke positieve prijs geen kosteneffectieve interventie volgens VK QALY waardering (£30.000/QALY). Ook onder voorspellingen van experts i.v.m. verbeterde overleving bleef de kosteneffectiviteit relatief ongunstig.

De alternatieve 'payment-by-results' benadering van Messori et al.<sup>83</sup> kende een bedrag van €5000 per maand toe per extra maand overleving. Zo berekende men een gemiddelde terugbetaling van ongeveer €82.000 (exclusief aanpassing voor levenskwaliteit), wat in de buurt lag van de prijs van een HeartMate toestel (€75.000). Echter, zoals de auteurs vermeldden, werd de kost van de ingreep (~€50.000) niet in rekening gebracht. Het grootste probleem met de benadering in deze studie is dat er geen aanpassing gebeurde voor kortere overlevingsduur. Dit zorgt ervoor dat zelfs een interventie die evenwaardig is aan de standaardbehandeling (t.t.z. met eenzelfde gemiddelde overleving) een positief bedrag toegekend zou krijgen aangezien er sowieso patiënten zijn die het beter en slechter doen dan het gemiddelde. De resultaten van deze studie moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

## 8.4.2 CONTEXT-SPECIFIEKE ECONOMISCHE EVALUATIE

Voor het opstellen van een economische evaluatie voor de Nederlandse context werd de aandacht gevestigd op de (incrementele) impact op drie belangrijke elementen van een economische evaluatie, namelijk: 1) overleving, 2) levenskwaliteit en 3) de kosten voor het gebruik van een tweede-generatie LVAD. Hierbij werd rekening gehouden met optimale medische behandeling als comparator. Harttransplantatie werd niet geselecteerd als comparator, aangezien bij LVAD als bestemmingstherapie patiënten volgens de selectiecriteria niet in aanmerking komen voor harttransplantatie. Indien dit wel het geval zou zijn,<sup>f</sup> dan blijft de optimale medische behandeling (OPT) een verantwoorde comparator wegens het grote tekort aan hartdonoren.

Voor het uitvoeren van een context-specifieke economische evaluatie werden verschillende bronnen gebruikt voor kosten en effecten. De effectiviteit is gebaseerd op resultaten van RCT's met LVAD als bestemmingstherapie, aangezien dit een betrouwbare bron is voor het inschatten van het behandelingseffect. De context-specifieke kosten daarentegen zijn gebaseerd op de Nederlandse ervaring met LVAD als overbruggingstherapie, aangezien er geen ervaring is in Nederland (en dus geen data beschikbaar zijn) met LVAD als bestemmingstherapie.

### A) MORTALITEIT

Voor het modelleren van mortaliteit, en zoals aangegeven in het medische luik, is er geen enkele RCT die optimale medische behandeling vergeleek met een continue LVAD. Een indirecte vergelijking is wel mogelijk door het combineren van de resultaten van twee gerandomiseerde studies die enerzijds een pulsatiele LVAD met OPT en anderzijds een pulsatiele LVAD met een continue LVAD vergeleken. Daarenboven is de follow-up beperkt tot 2 jaar waardoor extrapolatie van overleving noodzakelijk is. De impact van deze extrapolatie op de overleving voor patiënten met optimale medicamenteuze behandeling is relatief beperkt aangezien de meeste patiënten (87%<sup>3</sup>) reeds gestorven zijn na twee jaar. In het model is de gemiddelde levensverwachting van een OPT patiënt ongeveer 1 jaar en zijn er (bijna) geen overlevenden na 3 jaar (afhankelijk van het gemodelleerde scenario). Dit komt goed overeen met de overleving in de reeds gepubliceerde standaard economische evaluaties waarbij alle OPT patiënten overleden waren na 42 maanden (14<sup>e</sup> kwartaal)<sup>34</sup> of na 32 maanden.<sup>80</sup> Zoals opgemerkt in de medische discussie kan men zich wel afvragen in welke mate de medische behandeling uit de REMATCH trial optimaal was en vergelijkbaar met de huidige medische behandeling.

Het vergelijken van de LVAD arm uit de gepubliceerde economische evaluaties en het huidige model is misleidend, aangezien het in het ene geval om pulsatiele LVAD's gaat en in het huidige model om continue LVAD's, terwijl de overleving tussen beide significant verschilt.

---

<sup>f</sup> Onderscheid tussen overbruggingstherapie en bestemmingstherapie is niet altijd eenduidig. Met de toenemende duur van ondersteuningstherapie kan overwogen worden om de overbruggingstherapie als permanent te aanschouwen. Patiënten met een LVAD als bestemmingstherapie kunnen na verloop van tijd toch geschikte kandidaten worden voor harttransplantatie.<sup>92</sup>

Twee basisscenario's werden uitgewerkt. In een eerste benadering werd de maandelijkse mortaliteit uit de trial van Slaughter constant gehouden over de geprojecteerde termijn (al dan niet met een kleine aanpassing voor leeftijd). In een tweede benadering werd verondersteld dat de mortaliteit relatief hoog was gedurende de eerste 30 dagen (proceduregerelateerde mortaliteit) en het eerste jaar. Patiënten die deze periode overleefden hadden daarna een betere maandelijkse overleving. De niet-verdisconteerde levensverwachting in deze twee basisscenario's was gemiddeld 3,7 en 4,3 jaar, respectievelijk. Langere follow-up is noodzakelijk om uit te maken welk extrapolatiescenario het meest realistisch blijkt te zijn.

## B) LEVENSKWALITEIT

Een beperking voor alle economische evaluaties over LVAD's is het ontbreken van betrouwbare informatie over de impact op levenskwaliteit, gemeten met instrumenten of methodes die bruikbaar zijn voor dergelijke evaluaties. Het al dan niet krijgen van een LVAD kan een grote impact hebben op fysische, psychologische en andere aspecten van het leven, zowel bij de patiënt als zijn naaste omgeving. De twee bronnen die in andere economische evaluaties werden gebruikt zijn die van Clegg et al.<sup>34</sup> en Moskowitz et al.<sup>86</sup>

Clegg et al.<sup>34</sup> hebben gewichten geschat gebruikmakend van een expert panel (N=12). Hiervoor werden data uit de REMATCH studie gelinkt aan de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Via assumpties werden scenario's opgesteld die met bepaalde MLHFQ scores overeenkomen om daarna het panel utiliteitsgewichten te laten toekennen aan deze scenario's. De mediaan (i.p.v. het gemiddelde) werd gebruikt, omdat de score van één van de 12 experts heel laag was. Op deze manier kende men een utiliteit van 0,7 en 0,925 toe aan de OPT en LVAD groep, respectievelijk. Clegg et al. merkten op dat deze relatief hoge scores verklaard kunnen worden doordat de MLHFQ scores gemeten werden na 1 jaar, waarna de grootste problemen van aanpassing reeds overwonnen zijn.<sup>34</sup> Zowel de manier van meten, alsook het uiteindelijke resultaat stellen de betrouwbaarheid van dergelijke indirecte metingen van levenskwaliteit in vraag.

De utiliteitsgewichten uit de studie van Moskowitz et al.<sup>86</sup> worden gebruikt in drie economische evaluaties. De benadering is telkens anders. De Nederlandse studie<sup>80</sup> baseerde de kwaliteit van leven op de kans dat patiënten in NYHA klasse III/IV of I/II verkeren, in combinatie met een utiliteitsgewicht voor deze toestanden, zijnde 0,81 en 0,55, respectievelijk. Girling et al.<sup>81</sup> kenden een utiliteitsgewicht van 0,55 en 0,81 toe aan de OPT en LVAD groep. Tot slot kenden Messori et al.<sup>83</sup> in een scenario een QoL-waarde van 0,81 toe aan de LVAD arm. De laatste studie maakte de fout enkel de QoL aanpassing toe te passen op de gewonnen levensjaren, terwijl er duidelijk ook een impact is in de voorgaande periode, zowel voor de OPT als de LVAD groep. Voor assumpties o.b.v. de NYHA classificatie bestaat het gevaar dat de meting van de NYHA classificatie subjectief is en dat de impact van andere comorbiditeiten hierin niet weerspiegeld wordt. Comorbiditeiten kunnen nochtans wel een grote impact hebben op de levenskwaliteit van de patiënt. Bij gebrek aan betere data passen we in onze eigen economische evaluatie de benadering van Girling toe met de utiliteitsgewichten van Moskowitz.

We merken op dat de studie van Moskowitz et al. dateert uit 1997, waarbij een kleine groep patiënten (N=29) een LVAD als overbruggingstherapie kregen tussen december 1993 en juni 1995. Bij respectievelijk 14 en 20 patiënten werd de levenskwaliteit gemeten voor en na

LVAD implantatie. Het is ten eerste de vraag of de metingen uit deze studie van 15 jaar geleden een goed beeld geven van de levenskwaliteit. Ten eerste werden de meest verzwakte patiënten niet geïnterviewd. Zo bijvoorbeeld konden tien patiënten voor implantatie niet ondervraagd worden omdat ze te verzwakt waren en/of een mislukte bypass achter de rug hadden. Het weglaten van deze informatieve ontbrekende data kan leiden tot een overschatting van de levenskwaliteit. Ten tweede kan het transfereren van levenskwaliteit bij patiënten met een LVAD als overbruggingstherapie naar bestemmingstherapie in vraag gesteld worden. Studies met LVAD als overbruggingstherapie includeren relatief jonge patiënten met minder comorbiditeiten. Het is mogelijk dat bepaalde comorbiditeiten bij patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie ervoor zorgen dat de verbeteringen in levenskwaliteit relatief beperkt zijn. Daarenboven geven de auteurs van deze studie aan dat de levenskwaliteit van deze kleine groep patiënten verrassend hoog is, zeker aangezien ze allemaal op het ogenblik van ondervraging gehospitaliseerd waren.<sup>86</sup> Verder verwacht men ook dat de utiliteit van LVAD patiënten zal dalen ten opzichte van wat werd gemeten in hun studie door het “honeymoon period” effect.<sup>86</sup> Dit komt erop neer dat de patiënt zich nog goed bewust is van de zieltogende situatie voor de ingreep en zich de beperkingen met een LVAD nog niet ten volle realiseert. Indien de utiliteiten overschat zijn, dan kunnen de resultaten van de economische evaluatie in dit rapport als relatief optimistisch bestempeld worden.

De levenskwaliteit van patiënten met een tweede-generatie LVAD is niet zomaar te vergelijken met die van de eerste generatie. Zo is een continue LVAD bijvoorbeeld stiller dan een pulsatieve LVAD.<sup>93</sup> Bovendien vereist een continue LVAD minder energie dan een pulsatieve pomp, hetgeen een positieve invloed heeft op de duurzaamheid en mobiliteit van de batterij.<sup>93</sup> Een studie van Meyer et al. met een derde-generatie LVAD (HeartWare) toont aan dat er momenteel geen significante verschillen zijn vastgesteld in levenskwaliteit (gemeten met de SF-36 vragenlijst) tussen de HeartMate II en de HeartWare.<sup>94</sup>

In het algemeen kunnen we stellen dat het noodzakelijk is om inspanningen te leveren om een beeld te krijgen van de impact op de levenskwaliteit door het implanteren van een (tweede- of derde-generatie) LVAD. Hierbij is het wenselijk om niet enkel ziekte-specifieke vragenlijsten op te nemen, maar ook oog te hebben voor generische vragenlijsten die geschikt zijn voor het genereren van utiliteitsgewichten. Het EQ-5D instrument is een voorbeeld van een dergelijk eenvoudig instrument dat maar enkele minuten tijd vraagt om in te vullen. Vragenlijsten die scores genereren voor verschillende aspecten van levenskwaliteit op een ordinale schaal kunnen niet altijd vertaald worden in één algemene score voor levenskwaliteit. Dit bemoeilijkt het gebruik van de resultaten voor economische evaluaties. Dit aandachtspunt moet tijdig opgenomen worden in het onderzoeksproces, bijvoorbeeld bij het opstellen van de onderzoeksprotocollen.

### C) KOSTEN

Voor de kosten werd gebruik gemaakt van de best beschikbare bronnen, rekening houdende met het belang van de verschillende kostenelementen in de totale incrementele kosten en de tijdsinvestering om meer specifieke kostenberekeningen te maken. Het UMC Utrecht stelde anonieme financiële gegevens ter beschikking van patiënten met LVAD implantaties. Voor de kostencalculaties werden patiënten met een HeartMate II geselecteerd (N=69, periode 2006-2010). De kosten werden gedetailleerd weergegeven voor verschillende tijdsperioden:



1) 'implantatiedatum – ontslagdatum'; 2) 'opnamedatum – dag vóór implantatie' en 3) 'heropnamedatum – ontslagdatum heropname'. De kosten die gegenereerd werden tussen de opnamedatum en de dag voor implantatie werden informatief weergegeven maar niet opgenomen in de kostenberekening, omdat het incrementele karakter van deze kosten t.o.v. de OPT groep onzeker is. De kosten na de LVAD implantatie tot en met het ontslag uit het ziekenhuis werden wel als incrementele kosten beschouwd.

Directe kosten binnen de gezondheidszorg werden in kaart gebracht: verpleegdagen in ziekenhuis en op IC, beeldvormende onderzoeken, laboratoriumonderzoeken, bloedproducten, functieonderzoeken, fysiotherapie, diëtetiek en maatschappelijk werk, geneesmiddelen, polikliniekbezoeken, en de HeartMate II en toebehoren. De volumemeting van deze eenheden is hoofdzakelijk gebaseerd op de financiële gegevens van het UMC Utrecht, aangevuld met expert opinie voor de relatief kleinere kosteneenheden. Reiskosten werden als directe kosten buiten de gezondheidszorg in rekening gebracht voor polikliniekbezoeken. De impact van een LVAD implantatie op overige kosten zoals tijdskosten voor (in)formele hulpverleners en productiviteitskosten was niet duidelijk en deze werden dan ook buiten beschouwing gelaten. De waardering van de eenheden is gebaseerd op de handleiding voor kostenonderzoek (verpleegdagen en IC, laboratoriumonderzoeken, bloedproducten, fysiotherapie en diëtetiek, polikliniekbezoeken en reiskosten); NZa-tarieven (beeldvormende onderzoeken en functieonderzoeken); Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>) en Medicijnkosten (<http://www.medicijnkosten.nl/>) (geneesmiddelen); interne tarieven van het UMC Utrecht (laboratoriumonderzoeken, HeartMate II en toebehoren) en expert opinie (maatschappelijk werk). Het is mogelijk dat sommige prijzen, zoals de interne verrekenarieven van het UMC Utrecht, geen weerspiegeling zijn van de werkelijke kosten.

De volumemetingen in de kostenberekening zijn gebaseerd op LVAD implantaties als overbruggingstherapie. Een steunhart als bestemmingstherapie werd op het ogenblik van de studie niet beschouwd als gebruikelijke zorg. LVAD als overbruggingstherapie met de HeartMate II werd beschouwd als de best beschikbare bron voor het verzamelen van kostengegevens over LVAD als bestemmingstherapie met de HeartMate II, dit in tegenstelling tot de behandelingseffecten die gebaseerd zijn op trials met LVAD als bestemmingstherapie. De totale kosten van de initiële implantatie werd berekend op gemiddeld €126.500, inclusief de kost van het toestel (€70.000). In gepubliceerde studies was de prijs van het toestel £48.000<sup>34</sup> (~€55.000 volgens wisselkoers 7 oktober, 2010), €69.600<sup>80</sup>, €75.000<sup>83</sup> en variabel in de studie van Girling et al.<sup>81</sup> De kost van de ingreep (exclusief toestel) was ongeveer €50.000 in de Nederlandse studie<sup>80</sup>, £39.877 (~€45.700) in de VK-studies,<sup>34, 81</sup> en ongeveer €50.000 in de Italiaanse studie.<sup>83</sup> Dit resulteert in relatief vergelijkbare gemiddelde totale kosten.

Het is mogelijk dat de kosten die gepaard gaan met LVAD als bestemmingstherapie in de toekomst dalen door een kleiner aantal complicaties door bijvoorbeeld toenemende ervaring om LVAD's te implanteren en/of een beter ontwerp van het apparaat. De prijs van het toestel is relatief stabiel gebleven over de laatste jaren. De kost van het toestel uit de Nederlandse studie<sup>80</sup> is nog steeds van toepassing. Girling et al.<sup>81</sup> rapporteerden een kost van ongeveer \$60.000 voor een eerste-generatie LVAD in de REMATCH studie, terwijl £60.000 werd betaald voor een tweede-generatie toestel in een andere studie.<sup>95</sup> Het valt af te wachten hoe de prijs van huidige en toekomstige modellen zal evolueren.

De kosten die in kaart werden gebracht zijn mogelijk eerder een onderschatting dan een overschatting van de werkelijke kosten. Mogelijke redenen hiervoor zijn:

1. Kosten voor LVAD implantatie als bestemmingstherapie kunnen hoger zijn dan bij overbruggingstherapie wegens de gemiddeld hogere leeftijd en de hogere aanwezigheid van comorbiditeiten bij patiënten die niet in aanmerking komen voor harttransplantatie. Dit kan aanleiding geven tot een relatief hoger aantal complicaties en een langere verblijfsduur.
2. Sommige kosten vóór de LVAD implantatie die niet zijn opgenomen in het economisch model zouden toch incrementele kosten kunnen zijn. Zo bijvoorbeeld kunnen er extra kosten zijn in het begin van het behandeltraject door het implanteren van een LVAD als overbrugging naar een definitieve LVAD (bridge to bridge).
3. Enkel de financiële gegevens van het UMC Utrecht waren beschikbaar. Het is niet duidelijk in welke mate kosten in andere ziekenhuizen voor bijvoorbeeld revalidatie of rehospitalisaties werden gegenereerd.
4. De kosten voor rehospitalisaties werden voor verschillende selecties van rehospitalisaties berekend en de gemiddeld laagste kosten werden uiteindelijk in het model opgenomen.
5. Antibiotica zijn niet opgenomen in de standaard follow-up behandeling. Sommige patiënten moeten echter soms maandenlang thuis met antibiotica behandeld worden.
6. De intensiteit van het verzorgen van een patiënt met een LVAD is hoogstwaarschijnlijk hoger dan voor een gemiddelde patiënt. De werkelijke kostprijs voor verpleegdagen en IC van een LVAD patiënt zouden hierdoor hoger kunnen zijn dan de gebruikte kosten uit de handleiding voor kostenonderzoek.
7. De mogelijke kosten voor thuiszorg, huisartsconsulten, tijdskosten van informele hulpverleners, en productiviteitskosten zijn niet opgenomen in het model wegens een gebrek aan data. Deze kosteneenheden zullen gezamenlijk hoogstwaarschijnlijk een extra incrementele kost veroorzaken in de relatief oudere populatie (in tegenstelling tot een jongere populatie waar het terug opnemen van de patiënt in het arbeidscircuit een positief effect heeft op de incrementele kosten).
8. Specialistische verpleegkundigen (bijvoorbeeld intensive care unit, spoedeisende hulp, dialyse en hartbewaking) zijn hoger ingeschaald.<sup>32</sup> In de berekeningen werd rekening gehouden met de standaard kostprijzen uit de handleiding voor kostonderzoek.
9. Voor het vervoer werd rekening gehouden met een verplaatsing met de wagen. Indien ambulancevervoer wordt ingeschakeld zullen de kosten hoger zijn.
10. Voor de PBU werd rekening gehouden met een maandelijkse kost van €400 op basis van informatie van het UMC Utrecht over apparatuur die in het verleden werd

gebruikt. Uit recente informatie blijkt dat nieuwere systemen aan randapparatuur een hogere investering met zich meebrengen.<sup>9</sup>

11. Het opnemen van niet-gerelateerde indirecte medische kosten, zoals vermeld in de recent gepubliceerde handleiding voor kostenonderzoek, zou de incrementele kosten verder doen stijgen.

Deze mogelijke onderschatting van de kosten moet in acht genomen worden bij het interpreteren van de resultaten (zie kosteneffectiviteit in deel D). Verschillende kosten zijn moeilijk in te schatten omdat de ervaring met LVAD als bestemmingstherapie praktisch onbestaande is in Nederland. Toekomstig onderzoek kan ondermeer verdere informatie verzamelen voor de (belangrijkste) ontbrekende kosteneenheden.

Er wordt door sommigen opgemerkt dat voor iedere LVAD implantatie als bestemmingstherapie er potentieel een donororgaan vrijkomt dat een andere harttransplantatie kandidaat ten goede kan komen.<sup>96</sup> Deze mogelijke *opportunitetskost* is niet opgenomen in het model aangezien we ons de vraag kunnen stellen of het werkelijk om een opportunitetskost gaat. De geselecteerde populatie komt initieel niet in aanmerking voor een harttransplantatie, waardoor het gerechtvaardigd lijkt om deze opportunitetskost niet mee te rekenen. Het al dan niet in aanmerking komen voor een donororgaan is niet altijd duidelijk en kan in beide richtingen evolueren over de tijd heen. Indien patiënten toch kandidaat worden voor harttransplantatie, zal dit een (moeilijk te kwantificeren) impact hebben op zowel kosten als effecten.

Wegens de relatief hoge kostprijs van het toestel is de *levensduur* van groot belang. In het verleden was de duurzaamheid van het apparaat volgens bepaalde experts beperkt tot 1 jaar in 50% van de gevallen met een eerste-generatie LVAD.<sup>92</sup> Dembitsky et al.<sup>3</sup> vermelden dat de kans om vrij te blijven van vervanging op 2 jaar 39% is. Met de tweede-generatie toestellen is dit verbeterd.<sup>2</sup> In ons model veronderstellen we een vervanging van alle toestellen na gemiddeld 4 jaar. Er werd in een studie gepubliceerd in 2000 gerapporteerd dat de verwachte levensduur van een HeartMate II LVAD meer dan 5 jaar is en mogelijks nog langer voor de HeartMate III.<sup>97</sup> Er is momenteel echter onvoldoende follow-up om hierover betrouwbare uitspraken te doen. Bench-testen kunnen ook een vertekend beeld geven, aangezien er hierbij geen rekening wordt gehouden met bijvoorbeeld vroegtijdige vervangingen of explantaties omwille van infecties. Harde klinische data moeten deze assumpties al dan niet bevestigen.

## D) KOSTENEFFECTIVITEIT

Op basis van een model met een levenslange tijdshorizon bedraagt het incrementele effect in de meest optimistische benadering 2,83 (95%BI 1,91 – 3,90) levensjaren aangepast voor

---

<sup>9</sup> Een nieuw systeem aan randapparatuur kost éénmalig ongeveer €34.500 aan investeringen en bijkomende ongeveer €2.000 per jaar aan kosten voor batterijen en onderhoud. Een alternatieve formule kost éénmalig €17.000 voor de aanschaf van een deel van de randapparatuur, waarbij de rest van de apparatuur gehuurd kan worden voor €1300 per maand. Een laatste alternatief bestaat uit een 2-jarig pakket dat éénmalig €18.000 kost (persoonlijke communicatie UMC Utrecht).

levenskwaliteit. In combinatie met een incrementele kost van ongeveer €300.000 resulteert dit in een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €107.600 (95%BI 66.700 – 181.000) per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit (QALY). Scenario analyses tonen aan dat een ICER onder de €100.000 per gewonnen QALY weinig waarschijnlijk is. Deze waarschijnlijkheid wordt versterkt indien in acht wordt genomen dat er een mogelijke onderschatting is van de (incrementele) kosten.

De ICER geeft aan hoeveel het kost om een bijkomende eenheid gezondheidseffect aan te kopen. Het is echter onduidelijk wat de drempelwaarde voor deze uitkomst is. De discussie over deze waarde is internationaal. De richtlijnen van NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) vermelden dat er geen exacte ICER drempelwaarde is waarboven een interventie automatisch als kosteneffectief mag worden beschouwd, en omgekeerd. NICE maakt gebruik van een bereik voor deze drempelwaarde, kortweg samengevat als volgt:<sup>98</sup>

1. Voor interventies met een ICER <£20.000 per gewonnen QALY zal de beslissing hoofdzakelijk door kosteneffectiviteitsoverwegingen worden beïnvloed, tenzij er twijfels bestaan over de geloofwaardigheid of grote onzekerheid bestaat over de ICER;
2. Voor interventies met een ICER tussen £20.000 en £30.000 per gewonnen QALY worden andere factoren in rekening gebracht: de mate van onzekerheid over de ICER, indicaties over het al dan niet voldoende vatten van de impact op levenskwaliteit, het innovatieve karakter van de interventie;
3. Voor interventies met een ICER van meer dan £30.000 per gewonnen QALY worden dezelfde elementen in rekening gebracht, maar zal een sterkere argumentatie noodzakelijk zijn om een dergelijke interventie te ondersteunen.

Met andere woorden, hoe lager de ICER, hoe meer kans dat een interventie wordt aanvaard. Kosteneffectiviteit is echter duidelijk niet de enige parameter die gebruikt wordt bij het nemen van een beslissing.

Dit wordt ook weerspiegeld in het advies uitgebracht door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: *“De Raad beveelt aan het principebesluit om een interventie al dan niet uit collectieve middelen te vergoeden te baseren op een drempel voor de ziektelast en een plafond voor de kosten van een interventie per QALY per jaar, gerelateerd aan de ziektelast met een nader te stellen maximum. Het is niet aan de Raad om deze grenzen in maat en getal te bepalen; deze grenzen dienen democratisch bepaald te worden. Om het debat hierover te stimuleren, denkt de Raad aan een drempel van 0,1 voor de ziektelast - interventies bij aandoeningen met een ziektelast van 0,1 of minder worden dan niet vergoed - en een plafond van € 80.000 per QALY per jaar als maximum bij een ziektelast van 1,0 voor de kosten van een interventie.”*<sup>99</sup>

De Raad vermeldt dat deze benadering zeker niet volmaakt is, maar dat ze ondanks de tekortkomingen te verkiezen is boven een niet-transparante benadering die in bepaalde gevallen in willekeur kan resulteren.<sup>99</sup> Indien deze grens in acht wordt genomen, dan zou dit betekenen dat LVAD als bestemmingstherapie niet beschouwd kan worden als efficiënt gebruik van de beschikbare middelen.

## 8.5 BUDGET IMPACT

Door de mogelijke uitbreiding van het zorgpakket met LVAD implantatie als bestemmingstherapie zou een nieuwe groep van patiënten in aanmerking komen voor deze interventie. Dit zou gepaard gaan met de nodige budget implicaties. Om een correcte inschatting te maken van de incrementele budget impact is het noodzakelijk om een goede inschatting te maken van het aantal patiënten dat jaarlijks een dergelijke implantatie zou ondergaan. Uit het epidemiologisch hoofdstuk blijkt dat er jaarlijks 400-800 nieuwe gevallen van eindstadium hartfalen zouden zijn. Dit aantal moet als een absolute bovengrens gezien worden. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) die LVAD als bestemmingstherapie bestudeerde werden 55 patiënten geïnccludeerd op 81 gescreenden (67,9%).<sup>22</sup> In de REMATCH trial was dit slechts 129 patiënten op een totaal van 900 gescreenden (14,3%).<sup>49</sup> Het al dan niet aanwezig zijn van enige voorselectie binnen deze populatie zorgt ervoor dat deze percentages niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden. In onze berekeningen wordt geopteerd om met een arbitraire hoeveelheid van 100 patiënten te rekenen die jaarlijks een LVAD implantatie als bestemmingstherapie zouden ondergaan.

Aangezien de kosten verspreid liggen over verschillende jaren zal de budget impact een korte en een lange termijn incrementele impact hebben. Het is van belang om de beleidsmaker hiervan op de hoogte te brengen aangezien huidige beslissingen onvermijdelijk een lange termijn impact teweegbrengen, waarvoor de noodzakelijke middelen voorzien moeten worden. Indien jaarlijks 100 patiënten een LVAD implantatie krijgen mag men rekening houden met een initiële budget impact van €13 miljoen, hetgeen meer dan €33 miljoen wordt in een 'steady state'. Zoals in de discussie rond kosten werd vermeld mag dit worden beschouwd als een ondergrens voor de werkelijke budget impact.

## 9 CONCLUSIE

De medische literatuur over LVAD's als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen omvat slechts 2 gerandomiseerde studies die enerzijds een pulsatiele LVAD met optimale medische behandeling vergelijken en anderzijds een pulsatiele LVAD met een continue LVAD. Een rechtstreekse vergelijking tussen een continue LVAD en optimale medische behandeling werd nooit uitgevoerd binnen een gerandomiseerde studie. Op basis van de literatuur kan men stellen dat behandeling met de pulsatiele HeartMate VE gepaard gaat met een significant overlevingsvoordeel na 1 jaar maar niet meer na 2 jaar, een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar, en een significante verbetering van de levenskwaliteit die aanhoudt tot 2 jaar na implantatie. Behandeling met de continue HeartMate II leidt tot een significant betere 2-jaars overleving dan met de HeartMate VE, een significante verbetering van de NYHA klasse en 6-minuten wandeltest na 1 jaar die minstens even goed is als met de HeartMate VE, en een significante verbetering van de levenskwaliteit die aanhoudt tot 2 jaar na implantatie en die significant beter is dan met de HeartMate VE. Gegevens langer dan 2 jaar op basis van gerandomiseerde studies zijn niet beschikbaar.

Implantatie van een LVAD geeft aanleiding tot meer incidenten dan medische behandeling. De meest frequente incidenten zijn bloedingen, infecties en CVA. Continue pompen moeten minder vaak vervangen worden dan pulsatiele pompen, en geven aanleiding tot minder infecties. Het hoogste risico op incidenten situeert zich in de eerste maand postoperatief.

De kosteneffectiviteit van LVAD implantatie als bestemmingstherapie ten opzichte van optimale medische behandeling bedraagt gemiddeld €107.600 per gewonnen levensjaar aangepast voor levenskwaliteit in een relatief optimistisch scenario. Het behandelen van een relatief kleine populatie zou gepaard gaan met aanzienlijke budgetuitgaven. Ondanks de significante verbetering in overleving en levenskwaliteit blijft dit een relatief dure interventie die vanuit het standpunt van efficiënt gebruik van beschikbare middelen in vraag kan worden gesteld.

## 10 APPENDICES

### APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIE EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS

Tabel 51: Zoekstrategie Pubmed databank

Datum	23-12-2010	
Databank	Pubmed	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	("Heart Failure/epidemiology"[Mesh] OR ((heart[Title] AND failure[Title]) AND (epidemiol*[Title] OR incidence[Title] OR prevalen*[Title]))) Limits: English, French, German, Dutch, published in the last 10 years	6214
2	Related Citations for PubMed (Select 20456173)	101
3	#1 OR #2	6235
Resultaat	6235 referenties werden geïdentificeerd	6235

Tabel 52: Zoekstrategie grijze literatuur (Google)

Datum	20-12-2010	
Databank	Google	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	hartfalen	138.000
2	Doornemen hit 1 t/m 100	
3	Doorklikken naar de links van:	
	Nederlandse Hartstichting ( <a href="http://www.hartstichting.nl/professionals/cijfers/cijfers/hart-ziekten/">http://www.hartstichting.nl/professionals/cijfers/cijfers/hart-ziekten/</a> )	
	Nederlands Huisartsen genootschap ( <a href="http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgs-tandaarden.htm#clusterK">http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgs-tandaarden.htm#clusterK</a> )	
	Hartwijzer ( <a href="http://www.hartwijzer.nl/Hartfalen.php">http://www.hartwijzer.nl/Hartfalen.php</a> )	
	Kiesbeter.nl <a href="http://www.kiesbeter.nl/medische-informatie/medische-encyclopedie/hartfalen/chronisch-hartfalen/">http://www.kiesbeter.nl/medische-informatie/medische-encyclopedie/hartfalen/chronisch-hartfalen/</a>	
	Nederlandse Vereniging voor Cardiologie ( <a href="http://www.nvvc.nl/richtlijnen/bestaande-richtlijnen">http://www.nvvc.nl/richtlijnen/bestaande-richtlijnen</a> )	
	Nationaal kompas <a href="http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/hartfalen/">http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/hartfalen/</a>	
	Hartgenoten <a href="http://www.hartgenoten.nl/">http://www.hartgenoten.nl/</a>	
	Instituut voor verantwoord medicijngebruik	

	<a href="http://www.medicijngebruik.nl/aandoeningen/hartfalen/literatuur.html">http://www.medicijngebruik.nl/aandoeningen/hartfalen/literatuur.html</a>	
	Hartziekte.be <a href="http://www.onshart.nl/Hartfalen%20ok.html">http://www.onshart.nl/Hartfalen%20ok.html</a>	
	Gezondheidsplein.nl <a href="http://www.gezondheidsplein.nl/dossier/8/94/Wat-zijn-de-symptomen-van-hartfalen.html">http://www.gezondheidsplein.nl/dossier/8/94/Wat-zijn-de-symptomen-van-hartfalen.html</a>	
4	Hartfalen NYHA	3220
5	Doornemen hit 1 t/m 100	
6	Doorklikken naar de links van:	
	Wikipedia <a href="http://nl.wikipedia.org/wiki/Hartfalen">http://nl.wikipedia.org/wiki/Hartfalen</a>	
	Minerva <a href="http://www.minerva-ebm.be/articles/nl/woordenlijst/NYHA.htm">http://www.minerva-ebm.be/articles/nl/woordenlijst/NYHA.htm</a>	
	Congres palliatieve zorg <a href="http://www.congrespalliatievezorg.nl/LinkClick.aspx?fileticket=Pgc2zyyJAuY%3D&amp;tabid=865">http://www.congrespalliatievezorg.nl/LinkClick.aspx?fileticket=Pgc2zyyJAuY%3D&amp;tabid=865</a>	
	IGZ onderzoek naar ketenzorg bij chronisch hartfalen <a href="http://www.ggzbeleid.nl/pdfkwaldo/IGZ_Jaarrapport2003_bij_ketenzorg.pdf">http://www.ggzbeleid.nl/pdfkwaldo/IGZ_Jaarrapport2003_bij_ketenzorg.pdf</a>	
	<a href="http://cardiomyopathie-informatie.nl/behandel.html">http://cardiomyopathie-informatie.nl/behandel.html</a>	
<b>Resultaat</b>	0 referenties werden geïdentificeerd	0

Tabel 53: Overzicht van epidemiologische studies geëxcludeerd na full-text evaluatie

	Reference	
1	Abhayaratna et al. <sup>100</sup>	No data on proportion with ESHF
	Achong et al. <sup>101</sup>	Nominator: patients with diastolic dysfunction and preserved systolic function
	Anguita Sanchez et al. <sup>102</sup>	No data on proportion with ESHF
	Bahrami et al. <sup>103</sup>	No data on proportion with ESHF
5	Barker et al. <sup>104</sup>	No data on proportion with ESHF
	Barnes et al. <sup>105</sup>	NYHA I patients were not recruited
	Barnes et al. <sup>106</sup>	NYHA I patients were not recruited
	Bentkover et al. <sup>107</sup>	No data on proportion with ESHF
	Berry et al. <sup>108</sup>	Part on epidemiology is a narrative review



10	Bleumink et al. <sup>109</sup>	No data on proportion with ESHF
	Bouhour <sup>110</sup>	On hospitalisations for heart failure
	Brutsaert <sup>111</sup>	Narrative review
	Bui et al. <sup>112</sup>	Narrative review
	Cleland et al. <sup>113</sup>	Editorial
15	Cortina et al. <sup>114</sup>	No data on proportion with ESHF
	Cowie <sup>115</sup>	Editorial
	David et al. <sup>116</sup>	No data on proportion with ESHF
	Davis et al. <sup>117</sup>	Uses part of the population from Davies et al. <sup>35</sup>
	De Giuli et al. <sup>118</sup>	No data on proportion with ESHF
20	Delahaye et al. <sup>119</sup>	Narrative review
	Delahaye et al. <sup>120</sup>	Narrative review
	Djousse et al. <sup>121</sup>	No data on proportion with ESHF
	Djousse et al. <sup>122</sup>	No data on proportion with ESHF
	Gomez-Soto et al. <sup>123</sup>	No data on proportion with ESHF
25	Jong et al. <sup>124</sup>	No data on proportion with ESHF
	Jouven et al. <sup>125</sup>	Narrative review
	Kalogeropoulos et al. <sup>126</sup>	No data on proportion with ESHF
	Kawashiro et al. <sup>127</sup>	On hospitalizations for heart failure
	Kearney et al. <sup>128</sup>	Editorial
30	Kitzman et al. <sup>129</sup>	No data on proportion with ESHF
	Koseki et al. <sup>130</sup>	On hospitalizations for heart failure
	Levy et al. <sup>131</sup>	No data on proportion with ESHF
	Lloyd-Jones et al. <sup>132</sup>	No data on proportion with ESHF
	Malaquin et al. <sup>133</sup>	Narrative review
35	Mosterd et al. <sup>134</sup>	Narrative review
	Murphy et al. <sup>135</sup>	No data on proportion with ESHF

	Murray-Thomas et al. <sup>136</sup>	Narrative review, no data on proportion with ESHF
	Najafi et al. <sup>137</sup>	No data on proportion with ESHF
	Nielsen et al. <sup>138</sup>	No data on proportion with ESHF
40	Ogawa et al. <sup>139</sup>	On hospitalizations for heart failure, no data on proportion with ESHF
	Okura et al. <sup>140</sup>	No data on proportion with ESHF
	Otero-Ravina et al. <sup>141</sup>	Based on hospitalizations with a diagnosis of HF
	Raymond et al. <sup>142</sup>	No data on proportion with ESHF
	Redfield <sup>143</sup>	Editorial
45	Redfield et al. <sup>144</sup>	No data on proportion with ESHF
	Roger et al. <sup>145</sup>	No data on proportion with ESHF
	Saudubray et al. <sup>146</sup>	No data on proportion with ESHF
	Shiba et al. <sup>147</sup>	Narrative review
	Stewart et al. <sup>148</sup>	No data on proportion with ESHF
50	Tendera <sup>149</sup>	No data on proportion with ESHF
51	van Jaarsveld et al. <sup>150</sup>	No data on proportion with ESHF

Abbreviations: ESHF: end-stage heart failure

## APPENDIX 2. PLANNINGSBESLUIT ORGAANTRANSPLANTATIE

### PLANNINGSBESLUIT ORGAANTRANSPLANTATIE 2005

Bron: [http://wetten.overheid.nl/BWBR0018016/geldigheidsdatum\\_27-11-2010](http://wetten.overheid.nl/BWBR0018016/geldigheidsdatum_27-11-2010) (geopend 22 december 2010)

#### **Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 14 februari 2005, houdende vaststelling van het Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005**

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

Gelet op artikel 5 van de Wet op bijzondere medische verrichtingen;

Besluit:

#### **Artikel 1**

1. Deze regeling heeft betrekking op verrichtingen strekkende tot:
  - a. transplantatie van het hart;
  - b. transplantatie van de nier;
  - c. transplantatie van de pancreas;
  - d. transplantatie van de long;
  - e. transplantatie van de lever;
  - f. transplantatie van de dunne darm;
  - g. transplantatie van delen of cellen van de onder a tot en met f genoemde organen;
  - h. implantatie van kunstorganen, voor zover betrekking hebbend op de organen, genoemd onder a tot en met f.
2. De omvang van de behoefte aan verrichtingen, genoemd in het eerste lid, en de wijze waarop in die behoefte kan worden voorzien, zijn neergelegd in de bijlage bij deze regeling.

#### **Artikel 2**

Het Planningsbesluit orgaantransplantatie wordt ingetrokken.

#### **Artikel 3**

Deze regeling treedt in werking met ingang van de tweede dag na de dagtekening van de Staatscourant waarin zij wordt geplaatst, met uitzondering van de onderdelen c en f van artikel 1, eerste lid, welke in werking treden op een nader te bepalen tijdstip.

#### **Artikel 4**

Deze regeling wordt aangehaald als: Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005.

Deze regeling zal met de toelichting en de bijbehorende bijlage in de Staatscourant worden geplaatst.  
De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
J.F. Hoogervorst

## Bijlage

### Behoeftte aan orgaantransplantatie en de wijze waarop in die behoefte kan worden voorzien

#### Inleiding

Er zijn in Nederland acht academische centra, waarvan er zeven een vergunning hebben voor één of meer vormen van orgaantransplantatie.

Hierna is een overzicht opgenomen van de huidige spreiding van de verschillende vormen van transplantaties over de academische centra. Daarbij geef ik per vorm van transplantatie mijn opvattingen weer over een eventuele behoefte aan uitbreiding van de centra.

#### Algemeen

##### *a. harttransplantaties*

Harttransplantaties vinden plaats in de academische centra van Utrecht en Rotterdam. Om de verwachte groei van harttransplantaties in de komende jaren op te vangen, is het gewenst om een derde harttransplantatiecentrum aan te wijzen. Het UMCG in Groningen komt daarvoor in aanmerking.

##### *b. niertransplantaties*

Er zijn in Nederland zeven academische centra die een vergunning hebben voor niertransplantaties. Dat zijn de centra in Groningen, Rotterdam, Utrecht, Leiden, Nijmegen, Maastricht en Amsterdam (AMC). Vier daarvan (Leiden, Groningen, Rotterdam en Utrecht) voeren daarnaast ook andere vormen van transplantatie uit. De overige drie richten zich alleen op niertransplantaties.

Niertransplantaties met levende donoren vallen onder de reikwijdte van de vergunning. Deze behandelingen worden steeds meer toegepast. Gelet op de huidige capaciteit is er behoefte aan uitbreiding van het aantal niertransplantatiecentra met één centrum. Het VU medisch centrum komt in aanmerking voor een niertransplantatievergunning.

##### *c. pancreastransplantaties*

De pancreas wordt veelal in combinatie met de nier getransplanteerd omdat de afstotingsbehandeling bij de transplantatie van de nieren reeds noodzakelijk is. In 2004 vonden er 18 nier-pancreastransplantaties plaats en 4 transplantaties van alleen de pancreas. Omdat het hier een beperkt transplantatieprogramma betreft, is een aantal van 2 vergunninghoudende centra ruim voldoende. Het beperken tot het afgeven van één vergunninghouder zou gevaar kunnen opleveren voor de continuïteit in de uitvoering van het transplantatieprogramma. De academische centra van Leiden en Groningen zijn de twee centra in Nederland die pancreas- en nier-pancreastransplantatieprogramma's uitvoeren. In de loop der jaren hebben zij daar veel kennis en ervaring mee opgedaan. Daarom wijs ik het LUMC en het UMCG aan als centra die in aanmerking komen voor een vergunning voor pancreastransplantaties.

##### *d. longtransplantaties*

In 2004 zijn in Nederland 54 longtransplantaties verricht, die in de academische centra van Groningen, Utrecht en Rotterdam plaatsvonden. De laatste twee centra hebben een vergunning voor een gecombineerd longtransplantatieprogramma. Deze vergunning is in 2001 afgegeven nadat was gebleken dat de situatie van één vergunninghouder (het UMCG) kwetsbaar is voor de continuïteit.

Gelet op het aantal transplantaties per jaar is het aantal van drie centra voor longtransplantaties voldoende en is er op dit moment geen behoefte aan uitbreiding van het aantal centra.

##### *e. levertransplantaties*

In 2004 zijn in Nederland 106 levertransplantaties per jaar verricht. Daarvoor hebben drie centra een vergunning. Dat zijn de academische centra van Leiden, Groningen en Rotterdam.

Gelet op het aantal transplantaties per jaar is het aantal van drie centra voor levertransplantaties op dit moment voldoende.

Levertransplantaties met levende donoren is een nieuwe ontwikkeling die internationaal in toenemende mate wordt toegepast. Ook in Nederland is men begonnen met de voorbereidingen hiervoor. De behandeling is nog in ontwikkeling. In Nederland is nog niet veel ervaring met deze vorm van transplantatie opgedaan. De behandeling valt onder de reikwijdte van de vergunning voor levertransplantaties.

#### *f. dunnedarmtransplantaties*

Dunnedarmtransplantatie is een voor Nederland nieuwe transplantatievorm. De ervaring is hiermee beperkt. Er moet nog veel onderzoek plaatsvinden. Op basis van de huidige inzichten is in Nederland één centrum voor dunnedarmtransplantaties in beginsel voldoende. Uitbreiding met een eventueel tweede centrum is wenselijk indien beide centra intensief samenwerken bij het uitvoeren van een landelijk transplantatie- en onderzoeksprogram. Vanwege het experimentele karakter van het transplantatieprogram zal alleen een tijdelijke vergunning worden verstrekt.

#### *g. transplantaties van de eilandjes van Langerhans*

In het academisch centrum van Leiden vinden de transplantaties – het inbrengen van cellen – van de eilandjes van Langerhans plaats. Vanwege het experimentele karakter is daarvoor een tijdelijke vergunning voor een periode van drie jaar afgegeven. In het belang van het verdere wetenschappelijke onderzoek naar deze transplantatievorm is er ruimte voor het afgeven van een tweede vergunning. Het academische centrum van Groningen heeft reeds aantoonbare expertise opgebouwd met de technische aspecten van de transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Om die reden wijs ik het UMCG aan als tweede centrum dat in aanmerking komt voor een tijdelijke vergunning.

#### *h. implantatie van kunstorganen*

Op dit moment vindt dit alleen plaats ten aanzien van het hart, in de vorm van Left Ventricular Assist Device (LVAD).

De LVAD is een steunhart, dat in het lichaam wordt geïmplanteerd en verbonden met de linker hartkamer en de aorta. In Nederland is met name onderzoek gedaan naar de toepassing van de LVAD bij patiënten die de tijd tot een harttransplantatie moeten overbruggen (bridge to transplant). Vanwege de raakvlakken met de kennis en de deskundigheid die bij de harttransplantatieteams aanwezig zijn, kunnen de LVAD's alleen worden toegepast in de academische centra van Rotterdam en Utrecht.

Deze verrichting werd geacht deel uit te maken van de bijzondere interventies aan het hart. Met de inwerkingtreding van de onderhavige regeling wordt deze verrichting onttrokken aan het Planningsbesluit bijzondere interventies aan het hart.

### **Bijzondere vormen**

#### *Transplantatie van een combinatie van organen*

Een centrum mag een combinatie van organen inbrengen in een ontvangend lichaam indien het centrum vergunningen heeft voor het transplanteren van de afzonderlijke organen die deel uitmaken van de combinatie. Het gaat dan bijvoorbeeld om de nier-pancreastransplantaties, de nier-levertransplantaties, de lever-longtransplantaties en de hart-longtransplantaties. Transplantatie van een combinatie van organen vereist aanvullende expertise en deskundigheid. Het is de verantwoordelijkheid van het centrum om erop toe te zien dat aan alle voorwaarden is voldaan om met een transplantatie van een combinatie van organen te starten.

Uitzondering op de hierboven geformuleerde regeling vormt het UMCG. Dit centrum heeft een vergunning voor longtransplantatie. De vergunning is uitgebreid met het verrichten van hart-longtransplantaties. Dit betekent dat er in het UMCG uitsluitend longtransplantaties en hart-longtransplantaties mogen worden uitgevoerd; de gecombineerde hart-longvergunning geldt niet als vergunning voor enkel harttransplantaties.

### Orgaantransplantaties bij kinderen

Een vergunning voor een bepaalde vorm van orgaantransplantatie geldt zowel voor de behandeling van volwassenen als van kinderen. Orgaantransplantatie bij kinderen vereist wel aanvullende expertise en deskundigheid. Het is de verantwoordelijkheid van het centrum om erop toe te zien dat aan alle voorwaarden is voldaan om een bepaalde vorm van orgaantransplantatie bij kinderen uit te voeren.

## WIJZIGING PLANNINGSBESLUIT ORGAANTRANSPLANTATIE 2005

Bron: Staatscourant 12 februari 2007, nr. 30 / pag. 15

*Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 1 februari 2007, nr. CZ/TSZ/2742171, houdende wijziging van het Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005*

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
Gelet op artikel 5 van de Wet op bijzondere medische verrichtingen;

Besluit:

#### Artikel I

De bijlage van het Planningsbesluit orgaantransplantatie 2005 wordt als volgt gewijzigd:

Na de kop 'Algemeen' komt onderdeel a te luiden:

a. harttransplantaties

Harttransplantaties vinden plaats in de academische centra van Utrecht en Rotterdam. Om de verwachte groei van harttransplantaties in de komende jaren op te vangen, is het gewenst om een derde harttransplantatiecentrum aan te wijzen. Het UMCG in Groningen komt daarvoor in aanmerking.

#### Artikel II

Deze regeling treedt in werking met ingang van de tweede dag na de dagtekening van de Staatscourant waarin zij wordt geplaatst.

Deze regeling zal met de toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

*De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
J.F. Hoogervorst.*

#### Toelichting

In zijn adviesrapport *Harttransplantaties in Nederland* adviseert het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om een derde harttransplantatiecentrum aan te wijzen. Het CVZ verwacht dat het aanbod van harten in de komende periode zal toenemen als gevolg van de liberalisering van de donorcriteria en verbeteringen in het donatieproces. Een extra centrum zou ruimte scheppen om het extra aanbod op te vangen.

Conform het advies van het CVZ komt het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in aanmerking voor

een vergunning voor het uitvoeren van harttransplantaties. Dit ziekenhuis verricht reeds hart/longtransplantaties en kan zonder extra investeringen van start gaan. De lokalisatie is ook van belang voor een goede landelijke spreiding.

De vergunning aan het UMCG zal tijdelijk zijn en gelden voor een periode van vier jaar. In het vierde jaar onderzoekt het ministerie of er op grond van de ontwikkelingen in de harttransplantatieprogramma's blijvende noodzaak is voor drie harttransplantatiecentra. Mocht dat zo zijn dan zal de tijdelijke vergunning aan het UMCG worden omgezet in een definitieve.

Het UMCG treft op dit moment voorbereidingen om harttransplantaties uit te voeren en heeft inmiddels al een vergunningaanvraag ingediend.

*De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
J.F. Hoogervorst.*

## APPENDIX 3. VERMELDE REDENEN VOOR HEROPNAME

Tabel 54: Vermelde redenen voor heropname

<b>Heropname categorie</b>		<b>aantal opnames</b>
1)	infectieuze redenen	25
2)	cardio- of cerebrovasculaire redenen	31
3)	bloeding	6
4)	andere	16

<b>Categorie</b>	<b>Vermelde reden voor heropname</b>	<b>aantal opnames</b>
1	koorts	8
1	pocketinfectie	6
1	huidpoortinfectie	3
2	(rechter)ventrikelfalen	9
1	rechtventrikelfalen + ventrikeltachycardie, positieve bloedkweek	1
1/2	ventrikeltachycardie	10
2	ventrikeltachycardie/urinewegsinfectie/coronary care unit	1
1/2	cerebrovasculair accident	6
2	(recidief) hartfalen	3
1	positieve bloedkweek	5
4	hemolyse	3
1	pneumonie	1
3	cerebellum bloeding	1
3	bloeding cerebrum	1
3	neusbloeding	1
3	hemoglobinedaling	2
3	bloedtransfusie	1
4	drukmeting	1
4	stenting van de ductus choledochus	1
4	kneuzingen	1
4	ICD verv.	1
2	ICD afgegaan	1
4	ICD huid perforatie	1
4	ondervulling	1
4	verslechtering conditie	1
4	hoofdpijn	1
4	collum #	1
4	gynaeco	2
4	buikklachten	1
4	obstipatie	1

## APPENDIX 4. ZOEKSTRATEGIE MEDISCHE STUDIES

### MEDLINE (OVID)

Tabel 55: Zoekstrategie Medline databank

Datum	30 juni 2010	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	exp Heart Failure/	68726
2	(end-stage or advanced or 'NYHA class III' or 'NYHA class IV').mp.	209487
3	1 and 2	4202
4	exp Heart-Assist Devices/	6192
5	exp Heart Failure/su	3373
6	((v\$ or vads) and (heart or cardiac)) or (lvas\$ or lvad\$) or ((ventric\$ adj3 assist\$) and (left or heart or cardiac)) or (ventric\$ adj3 support system\$) or (assist\$ adj device\$ adj (ventric\$ or heart or cardiac)).mp.	5011
7	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart or VERSUS or "Pierce-Donachy").mp.	293050
8	or/4-7	301176
9	3 and 8	1201
10	limit 9 to (humans and (dutch or english or french or german))	1095
11	('class III' or 'class IV').mp.	14429
12	1 and 11	1894
13	8 and 12	330
14	limit 13 to (humans and (dutch or english or french or german))	315
15	10 or 14	1238



## PREMEDLINE (OVID)

Tabel 56: Zoekstrategie PreMedline databank

Datum	30 juni 2010	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	("heart failure" or CHF).mp.	2941
2	(end-stage or advanced or 'NYHA class III' or 'NYHA class IV').mp.	8905
3	((vadv or vadv) and (heart or cardiac)) or (lvad\$ or lvad\$) or ((ventric\$ adj3 assist\$) and (left or heart or cardiac)) or (ventric\$ adj3 support system\$) or (assist\$ adj device\$ adj (ventric\$ or heart or cardiac)).mp.	165
4	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart or VERSUS or "Pierce-Donachy").mp.	12546
5	1 and 2	230
6	3 or 4	12678
7	5 and 6	41
8	('class III' or 'class IV').mp.	443
9	1 and 8	76
10	6 and 9	8
11	7 or 10	47

## EMBASE

Tabel 57: Zoekstrategie Embase databank

Datum	30 juni 2010	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	'heart failure'/exp AND ('end stage' OR advanced OR 'class iii' OR 'class iv') AND ('heart assist device'/exp OR ('heart failure'/exp AND [surgery]/lim) OR (vad OR vadv AND (heart OR cardiac)) OR lvas* OR lvad* OR (ventric* NEAR/3 assist* AND (left OR heart OR cardiac)) OR (ventric* NEAR/3 support AND system*) OR (assist* AND device* AND near AND (ventric* OR heart OR cardiac)) OR heartmate OR heartware OR heartassist* OR jarvik OR 'ab-180 ivad' OR abiomed OR lionheart OR axipump OR	1095

	'berlin heart' OR 'berlin incor' OR 'bp 80' OR 'cora valveless pulsatile pump' OR coraide OR delastream OR 'heart quest' OR heartquest OR hemopump OR 'micromed debakey' OR 'baylor/nasa' OR 'nippon-zeon' OR novacor OR 'pierce-donachy' OR 'rotodynamic pump' OR 'sun medical/ waseda/pittsburgh' OR evaheart OR duraheart OR thoratec OR toyobo OR ventrassist OR heartsaver OR abiocor OR akutsu OR biomedicus OR 'gyro pump' OR impella OR levitronix OR liotta OR medos OR 'bio-pump' OR 'model-7 alvad' OR tandemheart) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	
--	---	--

## CRD DATABANK

Tabel 58: Zoekstrategie CRD databank

<b>Datum</b>	30 juni 2010
<b>Databank</b>	Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA</li> <li>- DARE</li> </ul>
<b>Zoekstrategie</b>	Zoektermen
1	MeSH Heart-Assist Devices EXPLODE 1
2	MeSH Heart Failure QUALIFIERS SU EXPLODE 1
3	HeartMate OR HeartWare OR HeartAssist* OR Jarvik OR "AB-180 iVAD" OR Abiomed OR LionHeart OR AxiPump OR "Berlin Heart" OR "Berlin Incor" OR BP-80 OR "Cora valveless pulsatile pump" OR CorAide OR DeltaStream OR "Gyro pump" OR "Heart Quest" OR Heartquest OR Hemopump OR Medos OR "MicroMed DeBakey" OR "Baylor/NASA" OR "Nippon-Zeon" OR Novacor OR "Pierce-Donachy" OR "Rotodynamic pump" OR "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" OR Evaheart OR DuraHeart OR Thoratec OR Toyobo OR Ventrassist OR HeartSaver OR AbioCor OR Akutsu OR Biomedicus OR "Gyro pump" OR Impella OR Levitronix OR Liotta OR Medos OR "Bio-Pump" OR "Model-7 ALVAD" OR TandemHeart
4	1 or 2 or 3
<b>Resultaat</b>	29 referenties in de HTA databank
	10 referenties in de DARE databank

## COCHRANE LIBRARY

Tabel 59: Zoekstrategie Cochrane Library databank

<b>Datum</b>	30 juni 2010
<b>Databank</b>	Cochrane Library <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</li> <li>- CENTRAL</li> </ul>
<b>Zoekstrategie</b>	Zoektermen
1	MeSH descriptor Heart-Assist Devices explode tree 1
2	MeSH descriptor Heart Failure explode all trees with qualifier: SU
3	HeartMate OR HeartWare OR HeartAssist* OR Jarvik OR "AB-180 iVAD" OR Abiomed OR LionHeart OR AxiPump OR "Berlin Heart" OR "Berlin Incor" OR BP-80 OR "Cora valveless pulsatile pump" OR CorAide OR DeltaStream OR "Gyro pump" OR "Heart Quest" OR Heartquest OR Hemopump OR Medos OR "MicroMed DeBakey" OR "Baylor/NASA" OR "Nippon-Zeon" OR Novacor OR "Pierce-Donachy" OR "Rotodynamic pump" OR "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" OR Evaheart OR DuraHeart OR Thoratec OR Toyobo OR Ventrassist OR HeartSaver OR AbioCor OR Akutsu OR Biomedicus OR "Gyro pump" OR Impella OR Levitronix OR Liotta OR Medos OR "Bio-Pump" OR "Model-7 ALVAD" OR TandemHeart
4	1 or 2 or 3
<b>Resultaat</b>	4 referenties in de CDSR databank
	260 referenties in CENTRAL

## APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES MEDISCHE STUDIES

Tabel 60: Evidence tables HTA rapporten

<p><b><u>Study ID</u></b> Angermayr L, Velasco Garrido M, Busse R. Ventricular assist devices for heart failure. DIMDI 2007. <sup>53</sup></p>
<p><b><u>Methodology</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funding: no information</li> <li>• Search date: January 2006</li> <li>• Databases: EMBASE, Medline, Cochrane Library, CRD database, AMED, BIOSIS previews, MEDIKAT, SOMED, CAB abstracts, etc.</li> <li>• Study designs: SR, RCT, CCT, cohort studies and case series (N ≥15)</li> <li>• Number of included studies: 6 HTA reports, 30 clinical studies, 2 psychosocial studies, 2 economic studies</li> </ul>
<p><b><u>Patient characteristics</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with end-stage heart failure</li> </ul>
<p><b><u>Intervention</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD (all indications)</li> </ul>
<p><b><u>Results</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD patients had significantly better survival rates than medically treated patients. Survival rates after transplantations did not yield consistent results: The rates of successful HTX in BTT patients were between 33% and 87%. Mostly the rates were at about 70%. In children the rates were between 0% and 58%. Mechanical assistance was associated in all three intentions with frequent and often serious adverse events. Infection, bleeding, thromboembolism, neurological events, right heart failure, organ failure and haemolysis were the events which occurred often. The frequency of adverse events diminished within time. Causes of death were mostly infection and sepsis, multi-organ failure, neurological events and system failure. Between 14% and 85% of the patients could be discharged home. The rates of successful weaning from the device were heterogeneous and were between 1% and 45%. Weaning rates in babies, children and youth were comparable to those of adults.</li> <li>• Some studies found a better quality of life in LVAD patients than in medically treated patients. Two studies reported an increase in quality of life with time after implantation. There were numerous psychological and psychiatric problems associated with implantation. There were no controlled studies with heart failure patients without VAD. Many psychiatric problems diminished with time after implantation, in others they increased.</li> <li>• For patients with contraindication for HTX ventricular assist devices are more effective than a medical therapy. Survival rates were better for the period over two years but were not assessed for a longer time. No studies investigated DT in patients that were candidates on the waiting list.</li> <li>• Assist devices as bridge to transplantation can only temporarily release the waiting list. Generally only a successful long term support or successful weaning can decrease the waiting list. There was evidence in UK that implantation of LVAD in children did not have a negative effect on the waiting list.</li> </ul>
<p><b><u>Conclusions</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventricular support is an invasive therapy for terminal heart failure, which is mainly used in the intention of BTT. LVAD used as BTT allows survival upon transplantation with an acceptable quality of life. However, the technology is associated with high complication rates, specifically infection and neurological insults (hemorrhagic and thromboembolic).</li> <li>• The use of assist devices as alternative to the medical treatment of patients for which HTX is contraindicated leads to higher survival and better quality of life.</li> </ul>

- The technology is very costly. For Germany results of cost-effectiveness analysis are lacking to date. Cost-effectiveness analysis from other countries indicate that the incremental costs pro QALY may be between 60 000 and 100 000 for BTT and between 200 000 and 600 000 euro for DT.
- Before the technology can really contribute to a reduction of the need for HTX it will be necessary to reduce the complications rate. Complications reduce not only the effectiveness of the technology, they also add an important amount of costs.

### **Study ID**

Grenouilleau A-S, Schapiro E, Quentin F, Poullié, A-I. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique. HAS 2008. <sup>54</sup>

### **Methodology**

- Funding: no information
- Search date: July 2007
- Databases: Medline, Pascal, EMBASE, Cochrane Library, HTA database, National Guideline Clearinghouse, Public Health database, websites, references, experts
- Study designs: SR; RCT and CCT (N > 90); cohort studies and case series (N ≥100)
- Number of included studies: 4 HTA reports, 1 RCT, 7 non-randomised comparative studies, 2 prospective case series, 2 registers

### **Patient characteristics**

- Patients with heart failure: BTT, BTR, destination therapy

### **Intervention**

- LVAD and total artificial heart

### **Results**

- The analysed data concern about 6000 patients for the period 1997-2007. They should be interpreted with caution because of the heterogeneity of the populations and the important methodological biases.
- The most robust data come from the MCS and INTERMACS registers and the REMATCH trial. These registers are multicentric and exhaustive, and comprise a representative sample of the population treated with mechanical circulatory assistance. The REMATCH trial is a RCT comparing LVAD to optimal medical treatment as definitive treatment for patients with heart failure ineligible for HTX. This study has the highest level of evidence of all available studies. The results are concordant, and show an improvement in overall 1-year survival and survival until transplantation or device removal of 50%. The rate of transplanted and explanted patients is 30% and 6% respectively at 6 months.
- The most important complications are infectious (29-32% of patients, incidence of 79/100 patient years), haemorrhagic (26% of patients, incidence of 38/ patient-years), and thrombo-embolic (14-15% of patients, incidence of 9/100 patient-years). Mechanical deficits concern 9% of all implantations (incidence of 9/100 patient years). Mortality due to these complications is 8%, 15%, 10% and 0% respectively.

### **Conclusions**

- In view of all identified elements, HAS considers LVAD a validated technology and recommends its use for the following indications:
  - Acute situation: acute mono- or biventricular heart failure, not improving with optimal medical treatment and in the absence of a conventional therapeutic alternative (pharmaceutical and/or interventional and/or surgical);
  - Elective situation: advanced chronic heart failure with mono- or biventricular failure, life-threatening despite optimal medical treatment, and after multidisciplinary discussion (cardiologists specialised in heart failure, surgeons, anaesthesiologists, intensive care specialists)
- In the absence of an alternative available for these patients and taking into account the severity of the disease, HAS believes that LVAD represents an important therapeutic progress for these indications.

<p><b><u>Study ID</u></b></p> <p>Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2005; 9: 45.<sup>82</sup></p>
<p><b><u>Methodology</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funding: NHS HTA Programme</li> <li>• Search date: October 2003</li> <li>• Databases: Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); Cochrane Controlled Trials Register (CCTR); Health Technology Assessment Database (HTA); NHS Economic Evaluation Database (NHS EED); MEDLINE; PubMed (previous 6 months); EMBASE; Science Citation Index (SCI); BIOSIS; Inside Information Plus. Conference proceedings and meeting abstracts: NLM (National Library of Medicine) Gateway Databases; Conference Proceedings Index; PapersFirst. Other grey literature and books: HMIC (Health Management Information Consortium); Index to Theses; Dissertation Abstracts; WorldCat; British Library Public Catalogue; COPAC. Research in progress: National Research Register (NRR); Current Controlled Trials; ClinicalTrials.gov</li> <li>• Study designs: Systematic reviews, RCTs, CCTs, cohort studies, case series, case studies, economic evaluations and cost studies</li> <li>• Number of included studies: Six studies (one RCT, one case series and four case reports) assessed the clinical effectiveness of LVADs as destination therapy for people with end-stage heart failure</li> </ul>
<p><b><u>Patient characteristics</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• People aged 16 years or older with end-stage heart failure and considered suitable for receipt of an LVAD</li> </ul>
<p><b><u>Intervention</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD (all indications)</li> </ul>
<p><b><u>Results</u></b> (destination therapy only)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Six studies assessed the clinical effectiveness of LVADs as an LTCS and from these it was evident that LVADs provided benefits in terms of improved survival, functional status and quality of life.</li> <li>• Nineteen studies assessed the costs and cost-effectiveness of LVADS for people with ESHF, with the majority being simple costing studies and very few studies of the cost-effectiveness of LVADs. With no relevant cost-effectiveness studies available, an economic evaluation for BTT and LTCS was developed. The economic evaluation has shown that neither LVAD indication considered, that is, BTT and LTCS, is a cost-effective use. For the HeartMate LVAD used as a BTT the cost per QALY was £65,242. In the less restrictive indication, LTCS, where LVADs are not just given to patients awaiting transplantation, the analysis has shown that LTCS is not cost-effective. The baseline cost per QALY of the first-generation HeartMate LVAD was £170,616. One- and multi-way sensitivity analysis had limited effect on the cost per QALY. A hypothetical scenario based on the cost of a second-generation MicroMed DeBakey device illustrated that a 60% improvement in survival over first-generation devices was necessary before the incremental cost-effectiveness approached £40,000 per QALY.</li> </ul>
<p><b><u>Conclusions</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Although the review showed that LVADs are clinically effective as a BTT with ESHF, the economic evaluation indicated that they are not cost-effective. With the limited and declining availability of donor hearts for transplantation, it appears that the future of the technology is in its use as an LTCS. Further research is needed to examine the clinical effectiveness of LVADs for people with ESHF, assessing patient survival, functional ability, quality of life and adverse events. Evaluations of the clinical effectiveness of LVADs should include economic evaluations, as well as data on quality of life, utilities, resources and costs. A systematic review of the epidemiology of ESHF should be undertaken to assess its potential impact.</li> </ul>

<p><b><u>Study ID</u></b>  Medical Advisory Secretariat. Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2004;4(3).<sup>55</sup></p>
<p><b><u>Methodology</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funding: not stated; MAS is part of the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care</li> <li>• Search date: October 2002 &amp; January 2004</li> <li>• Databases: Cochrane Library, INAHTA database, Medline, EMBASE, internet</li> <li>• Study designs: Systematic reviews, randomized controlled studies, non-randomized controlled studies, or cohort studies with <math>\geq</math> 20 patients or cost-effectiveness studies</li> <li>• Number of included studies: 5 HTA, 10 comparative studies, 33 case series</li> </ul>
<p><b><u>Patient characteristics</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Human subjects accepted as transplant candidates who are refractory to aggressive medical treatment, have severe heart failure of NYHA class III/IV, and have a highly expected impending mortality;</li> <li>• Patients with post-cardiotomy-shock or other cardiogenic shock, hibernating myocardium, acute cardiac failure or other conditions from which the patient is expected to recover sufficiently to be weaned off the implanted device;</li> <li>• Patients with heart failure with NYHA functional class III/IV, refractory to medico-pharmacologic and surgical treatment and who received an LVAD as a destination therapy</li> </ul>
<p><b><u>Intervention</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD (all indications)</li> </ul>
<p><b><u>Results</u></b> (destination therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD used as an alternative therapy to transplant in patients who were not eligible for a heart transplant resulted in a 48% relative reduction in mortality at one-year. (Level 2)</li> <li>• The 2-year survival rate on LVAD decreased to 28%; however it was still significantly higher than the survival rate of inotrope patients (8%).</li> <li>• Permanent LVAD support was associated with more frequent adverse events (2.35 times) and more hospitalization compared to inotrope patients.</li> <li>• Sepsis was the leading cause of death (41%) followed by LVAD failure (17%).</li> <li>• The quality of life was significantly better for LVAD patients compared to inotrope patients.</li> <li>• The patients in this study were elderly with more comorbidity compared to bridge-to-transplant studies.</li> <li>• Long-term outcomes (beyond two years) are lacking.</li> </ul>
<p><b><u>Conclusions</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Level 2 evidence showed that HeartMate VE LVAS®, when used as an alternative to HTX, significantly increased the one-year median survival time of patients who were not eligible for HTX when compared to inotrope-bridged patients (relative risk reduction in mortality 48%).</li> <li>• This survival benefit is associated with serious adverse events (2.35 times higher than the controls) and hospitalization throughout the course of the study.</li> <li>• The two-year survival rate for LVAD patients decreased to 23%; however it was still significantly better than that of the inotrope patients (8%).</li> <li>• The leading causes of death were sepsis (41% of all deaths) and device failure (occurred in 35% of patients and accounted for 17% of all deaths).</li> <li>• The long-term effect of using LVADs as an alternative to transplantation is still unknown.</li> </ul>

Tabel 61: Evidence tables RCT's en gecontroleerde studies

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
Rogers 2007 <sup>22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controlled trial</li> <li>Funding: WorldHeart, Oakland, California</li> <li>Setting: 13 centres, VS. and Canada</li> <li>Sample size: N=55</li> <li>Duration: 03/2000 – 05/2003</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inotrope-dependent stage D heart failure</li> <li>LVEF &lt;25%</li> <li>NYHA class IV for at least 3 months before enrollment</li> <li>Not candidate for HTX (based on site-specific transplant program criteria)</li> <li>Maximally treated with ACE inhibitors, beta-blockers, digoxin, diuretics and/or other vasodilators</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 60 vs. 58 years</li> <li>Women: 8% vs. 28%</li> <li>Blood urea nitrogen: 40.8 vs. 59.9 mg/dl (p=0.02)</li> <li>Sodium: 134 vs. 128 mmol/dl (p=0.001)</li> </ul>	<p>Novacor LVAD (N=37)</p> <p>vs.</p> <p>Optimal medical treatment (not further specified) (N=18)</p>	<p>Survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 months: 46% vs. 22%, p=0.03 (in favour of LVAD)</li> <li>12 months: 27% vs. 11%, p=0.02</li> </ul> <p>HR for mortality associated with LVAD support: 0.46 (95%CI 0.25-0.85)</p> <p>Causes of death:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medical treatment (17 deaths): cardiac dysfunction N=17</li> <li>LVAD (29 deaths): stroke N=10, infection N=7, cardiac dysfunction N=5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complications (no exact data): <ul style="list-style-type: none"> <li>Bleeding: more frequent after LVAD (p=0.008)</li> <li>Cardiovascular dysfunction (p&lt;0.0001) and renal dysfunction (p=0.0009): more frequent after medical treatment</li> <li>Stroke or TIA: LVAD 62%, medical treatment 11%</li> </ul> </li> <li>Patients in the medical treatment group experienced no improvement in NYHA class; 85% of the LVAD patients had either no symptoms or minimal heart failure symptoms at the last assessment</li> <li>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire scores and SF-36 Health Survey physical and mental functioning scores improved throughout the observation period in the LVAD group (no data provided in article); the small number of medically treated patients did not permit a meaningful comparison of the quality-of-life measures</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INTRPID study</li> <li>No information on blinding, but probably not done</li> <li>No information on co-interventions</li> </ul>
Rose 2001 <sup>1</sup> Rose 1999 <sup>74</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Funding: supported by a</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adults with chronic end-stage heart failure and</li> </ul>	<p>LVAD (HeartMate VE, Thoratec)</p>	<p><u>Death from any cause</u>: RR 0.52 (95%CI 0.34-0.78, p=0.001) in favour of LVAD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Quality of life</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Scores on the physical-function (baseline: 19, 1</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: A2</p>



Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>cooperative agreement among the National Heart, Lung, and Blood Institute (Bethesda, MD), Thoratec Corp (Pleasanton, CA), and Columbia University (New York, NY); the FDA granted an investigational-device exemption</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Setting: 20 HTX centres, US</li> <li>Sample size: N=129</li> <li>Duration: 05/1998 – 07/2001</li> </ul>	<p>contraindications to HTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NYHA class IV for at least 90 days despite attempted therapy with ACE inhibitors, diuretics and digoxin</li> <li>LVEF of 25% or less</li> <li>Peak oxygen consumption of no more than 12 ml per kilogram of body weight per minute or a continued need for intravenous inotropic therapy owing to symptomatic hypotension, decreasing renal function, or worsening pulmonary congestion</li> <li>18 months after enrollment began, the investigators broadened the entry criteria: patients who had had symptoms of NYHA class IV heart failure for 60 days and had a peak oxygen consumption of no more than 14 ml per kilogram per minute and patients who had been in NYHA class III or IV for at least 28 days and who had received at least 14 days of support with an IABP or with a dependence on intravenous inotropic agents, with two failed weaning attempts</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Similar baseline</li> </ul>	<p>(N=68) vs. Optimal medical therapy (N=61): guidelines developed by the medical committee, with the goals of optimizing organ perfusion and minimizing symptoms of congestive heart failure</p>	<p><u>1-year survival</u>: 52% vs. 25% (p=0.002)</p> <p><u>2-year survival</u>: 23% vs. 8% (p=0.09)</p> <p><u>Median survival</u>: 408 vs. 150 days</p> <p><u>Causes of death</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medical treatment (54 deaths): left ventricular dysfunction N=50</li> <li>LVAD (41 deaths): sepsis N=17, LVAD failure N=7</li> </ul>	<p>year: 46) and emotional-role subscales (baseline: 33, 1 year: 64) of the SF-36 and the Beck Depression Inventory (baseline: 19, 1 year: 8) and the NYHA class (baseline: IV, 1 year: II) were all significantly better in the device group at 1 year</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The Minnesota Living with Heart Failure score was better in the device group than in the medical-therapy group at 1 year, but the difference was not significant (41 vs. 58, p=0.11)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Adverse events</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serious adverse events: rate ratio 2.35 (95%CI 1.86-2.95) in favour of medical treatment</li> <li>Device-related adverse events: <ul style="list-style-type: none"> <li>Infection: 28% at 3 months</li> <li>Bleeding: 42% at 6 months</li> <li>Failure: 35% at 24 months</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>REMATCH study</li> <li>Randomization with block design</li> <li>No clear information on allocation concealment, but the trial was executed by an independent coordinating centre</li> <li>No blinding of patients and clinicians</li> <li>Blinding of investigators, except for statisticians</li> <li>ITT analysis</li> <li>No mention of median follow-up</li> <li>Analysis of data on July 2001</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		characteristics <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 68 vs. 66 years</li> <li>• Male: 82% vs. 78%</li> <li>• LVEF: 17% in both groups</li> </ul>				
Richenbacher 2003 <sup>72</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	Median length of stay (LVAD group): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensive care unit: 13 days</li> <li>• Hospital: 29 days (unclear if stay in intensive care is included in this number)</li> </ul>	
Holman 2004 <sup>13</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	<u>Updated survival data:</u> 1-year survival: 51% vs. 28%  2-year survival: 26% vs. 12%  <u>Causes of death:</u> (52 deaths in the LVAD group) - Sepsis: N=20	<u>Detailed analysis of infectious adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freedom from sepsis: 58% at 1 year, 48% at 2 years</li> <li>• Survival:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 year: 60% if no sepsis vs. 39% if sepsis</li> <li>○ 2 year: 38% vs. 8%</li> </ul> </li> <li>• Multivariate analysis: risk factors for sepsis include hospital site (OR 2.97) and preoperative history of renal disease (OR 2.41)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mention of median follow-up</li> <li>• Analysis of data on June 2002</li> </ul>
Dembitsky 2004 <sup>3</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	<u>Updated survival data:</u> 1-year survival: 52% vs. 28%  2-year survival: 29% vs. 13%  <u>Causes of death:</u> (57 deaths in the LVAD group) - Sepsis: N=21 - LVAD failure: N=11 - Cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Quality of life:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ quality of life for LVAD patients improved significantly over the course of the trial: MLHF scores for LVAD patients were 75.1 (SD 17.8) at baseline, 41.9 (SD 20.1) at 1 year (p=0.0001 vs. baseline), and 40.9 (SD 19.7) at 2 years (p=0.0001 vs. baseline)</li> <li>○ no data provided for</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mention of median follow-up</li> <li>• Analysis of data on July 2003</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				disease: N=7	<p>medical treatment group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serious non-device-related adverse events: see Rose 2001; 16% experienced a stroke</li> <li>○ Device-related adverse events (update of Rose 2001) (events/patient/year): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Confirmed LVAD malfunctions: 0.77</li> <li>▪ Perioperative bleed: 0.41</li> <li>▪ Infection: 0.35</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Device replacements: N=29 in 23 patients</li> <li>• 2-year freedom from device replacement: 37%</li> </ul>	
Lazar 2004 <sup>14</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	<p><u>Detailed analysis of neurological adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In total 46 events: LVAD N=42, medical treatment N=4</li> <li>• Stroke: 16% in LVAD group (0.19 per patient-year)</li> <li>• Combined risk of stroke or death: RR 44% (95%CI 18-68%, p=0.002) in favour of LVAD</li> <li>• Mean interval from implantation to stroke: 221.8 days</li> <li>• History of stroke, age, and sepsis were not stroke risk factors in the LVAD group</li> </ul>	

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
Stevenson 2004 <sup>6</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients undergoing baseline inotropic infusions (N=91):               <ul style="list-style-type: none"> <li>1-year survival: 49% vs. 24% (favouring LVAD)</li> <li>2-year survival: 28% vs. 11% (p=0.0014)</li> </ul> </li> <li>Patients not undergoing baseline inotropic infusions (N=38):               <ul style="list-style-type: none"> <li>1-year survival: 57% vs. 40%</li> <li>2-year survival: 22% vs. 16% (p=0.55)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Subanalysis according to IV inotropic therapy at randomization</li> </ul>
Park 2005 <sup>5</sup>	See Rose 2001	See Rose 2001	See Rose 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significant improvement in survival for LVAD-supported patients who enrolled during the second half of the trial compared with the first half (p=0.03): 2-year survival 38% vs. 21%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minnesota Living with Heart Failure scores improved significantly over the course of the trial: medically treated 42, LVAD 53</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No mention of median follow-up</li> <li>Analysis of data on July 2003</li> </ul>
Slaughter 2009 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Funding: Thoratec</li> <li>Setting: 38 centres, US</li> <li>Sample size: N=200</li> <li>Duration: 03/2005 – 05/2007</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with advanced heart failure; LVEF &lt;25%</li> <li>Peak oxygen consumption &lt;14 ml/kg/minute</li> <li>Ineligible for HTX</li> <li>Refractory to optimal medical management</li> <li>NYHA class IIIB or IV symptoms for at least 45 of the 60 days before enrollment or dependence on an IABP for a period of 7 days or inotropes for a</li> </ul>	<p>Continuous-flow LVAD (HeartMate II) (N=134)</p> <p>vs.</p> <p>Pulsatile-flow LVAD (HeartMate XVE) (N=66)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Composite primary endpoint</u> of survival, free of disabling stroke or reoperation to replace device: 46 vs. 11%, HR 0.38 (95%CI 0.27-0.54, p&lt;0.001) in favour of continuous flow               <ul style="list-style-type: none"> <li>Death within 2 years: HR 0.59 (95%CI 0.35-0.99, p=0.048)</li> <li>Disabling stroke: HR 0.78 (95%CI 0.33-1.82, p=0.56)</li> <li>Reoperation: HR 0.18</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median duration of support: 1.7 vs. 0.6 years</li> <li>HTX: 17 vs. 9 patients</li> <li><u>Functional status</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>% patients with NYHA class I or II at 1 year: 76% vs. 61% (p=0.22)</li> <li>6-minute walk test at 1 year: 318 vs. 306 meter (p=0.62)</li> </ul> </li> <li><u>Quality of life</u></li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No clear information on allocation concealment</li> <li>No blinding of patients and clinicians</li> <li>Independent data and safety monitoring board and clinical events committee</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		<p>period of at least 14 days before enrollment</p> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male: 81% vs. 92% (p=0.04)</li> <li>• Mean age: 62 vs. 63 years (NS)</li> <li>• LVEF: 17.0 vs. 16.8% (NS)</li> </ul>		<p>(95%CI 0.09-0.37, p&lt;0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Actuarial survival</u>: (as-treated analysis) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR 0.54 (95%CI 0.34-0.86, p=0.008) in favour of continuous flow</li> <li>○ 1-year survival: 68% vs. 55%</li> <li>○ 2-year survival: 58% vs. 24%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Minnesota Living with Heart Failure questionnaire at 1 year: 34 vs. 44 (p=0.03)</li> <li>○ Kansas City Cardiomyopathy questionnaires at 1 year: 66 vs. 59 (p=0.06)</li> <li>• <u>Adverse events</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVAD-related infections: 35% vs. 36%, p=0.01 in favour of continuous flow</li> <li>○ Sepsis: 36% vs. 44%, p&lt;0.001 in favour of continuous flow</li> <li>○ Stroke: 18% vs. 14%, p=0.21</li> <li>○ Pump replacement: 9% vs. 34%, p&lt;0.001 in favour of continuous flow</li> <li>○ Rehospitalization: 94% vs. 96%, p=0.02 in favour of continuous flow</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT analysis for primary endpoint</li> </ul>
Drews 2010 <sup>64</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospective comparative study</li> <li>• Funding: Berlin Heart</li> <li>• Setting: single centre, Germany</li> <li>• Sample size: N=174</li> <li>• Duration: June 1991 – January 2009</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients presenting with catecholamine-dependent terminal heart failure who underwent implantation of a LVAD as long-term support and who were over 60 years of age</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 65 vs. 67 years</li> <li>• Male: 95% vs. 89%</li> </ul>	<p>Pulsatile LVAD (N=64)</p> <p>vs.</p> <p>Non-pulsatile LVAD (N=110)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Survival</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>1 year: 15% vs. 36%</u></li> <li>○ <u>2 year: 12% vs. 26%</u> (p=0.0017)</li> </ul> </li> <li>• <u>Causes of death: no exact data, but significantly more multi-organ failure (p=0.036) and infections (p=0.015) in pulsatile group</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean duration of support: 157 vs. 281 days (p=0.0004)</li> <li>• Discharge home: 17% vs. 41% (p=0.017)</li> <li>• Technical complications: only in non-pulsatile group; pump thrombosis N=5, technical failure N=3</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecutive series</li> </ul>

Tabel 62: Evidence tables observationele studies

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
El-Banayosy 2003 <sup>17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: German Association of Organ Recipients</li> <li>Setting: single centre, Germany</li> <li>Sample size: N=6</li> <li>Duration: since 10/1999</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heart failure of at least 6 weeks' duration</li> <li>NYHA class IV</li> <li>Ineligible for HTX</li> <li>LVEF &lt;30% within 90 days before enrollment</li> <li>Peak oxygen consumption &lt;14 ml/kg/min</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All males</li> <li>Age: range 55-69y</li> <li>Maximal heart failure medication</li> <li>Inotropic support N=5, IABP N=1</li> </ul>	LionHeart LVAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Survival rate: 50% after 18 months</li> <li>Three patients died 17, 31, and 112 days after implantation from multiple organ failure without being discharged to their homes</li> <li>Three patients recovered to be discharged from hospital under support and are long-term survivors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>All surgical procedures were uneventful, with a timely extubation (within 72h) in 5 of 6 patients</li> <li>Duration of support: 17 to 670 (mean 245±138) days, with a cumulative experience of 4.5 years</li> <li>No major system-related problems or any device-related infections</li> <li>Complications: haemolysis N=3, bleeding N=3, early arrhythmia N=2, reoperation for bleeding N=1, tamponade N=1, gastrointestinal ischemia N=1, outflow graft kink N=1, low pump output N=1, cerebrovascular accident N=1, controller change N=1</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 patients included in CUBS trial</li> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>
Jurmann 2004 <sup>29</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, Germany</li> <li>Sample size: N=27</li> <li>Duration: 9/2000 – 7/2002</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage heart failure</li> <li>NYHA class IV or catecholamine-dependent heart failure or acute hemodynamic deterioration/ profound cardiogenic shock</li> <li>No option of organ preserving cardiac operative procedures</li> <li>Age &gt;65 years, or &gt;60 years in presence of established</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Micromed DeBakey: N=15</li> <li>Berlin Heart: N=6</li> <li>LionHeart: N=4</li> <li>Novacor: N=2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>30 days: 63%</li> <li>180 days: 32%</li> <li>1 and 2 years: 22%</li> </ul> </li> <li>Causes of early death (N=14): <ul style="list-style-type: none"> <li>Septicemia/ multiorgan failure: N=11</li> <li>Multiple arterial embolization: N=2</li> <li>Visceral ischemia: N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Late complications: <ul style="list-style-type: none"> <li>LVAD replacement: N=6</li> <li>LVAD arrest: N=4</li> <li>Stroke: N=8</li> <li>Late deaths (N=7): <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombembolism/ intracranial hemorrhage (DeBakey LVAD, N=3)</li> <li>Septicemia (N=2)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		<p>contraindications for HTX</p> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All males</li> <li>Age : range 60-77y</li> <li>Dilative cardiomyopathy N=8, ischemic heart disease N=19</li> <li>Inotropic support N=21 (including 3 with IABP)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>The presence of preoperative cardiogenic shock was associated with a higher perioperative mortality rate (30 days mortality 73% vs. 30%, p=0.0113)</li> </ul>		
Westaby 2002a <sup>23, 24</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: National Heart Research Fund (UK) and an anonymous benefactor; 1 co-author is the chief executive of Jarvik Heart Inc.</li> <li>Setting: single centre, UK</li> <li>Sample size: N=4</li> <li>Duration: June 2000 - ?</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage dilated cardiomyopathy</li> <li>NYHA class IV</li> <li>Ineligible for HTX</li> <li>Cardiac index &lt;2.0 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>LVEF &lt;25%</li> <li>Peak oxygen consumption &lt;16 ml/kg/min</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All males</li> <li>Age: range 61-72y</li> </ul>	Jarvik 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>One patient died from right heart failure (and subdural haematoma) at 3 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Three patients were discharged from hospital between 3 and 8 weeks postoperatively and were in NYHA class I or II after follow-up of between 9 and 20 months</li> <li>No device failure or hemolysis; 1 patient with 3 prolonged interruptions of power supply</li> <li>1 patient with transient neurological event</li> <li>Major improvement in quality of life scores: baseline mean 84, latest value mean 36</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>
Alba 2009a <sup>10</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, Canada</li> <li>Sample size: N=53</li> <li>Duration: 2001-</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage heart failure</li> <li>No acute renal dysfunction (ARD) before LVAD implantation</li> </ul> <p>Patients were categorized into 2 groups: those who developed ARD after</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abiomed BVS5000</li> <li>Thoratec (para-corporeal)</li> <li>Novacor</li> <li>VE HeartMate</li> <li>HeartMate II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Survival was significantly lower in the ARD group (HR 8.5, 95%CI 2-29)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The ARD group had longer cardiopulmonary bypass time, greater need for reoperation and higher risk of bleeding (&gt;1 L) intraoperatively (p&lt;0.05)</li> <li>The ARD group had a higher incidence of infections (17% vs. 50%; OR 5; 95%CI 1.3-17), liver</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive patients</li> <li>No blinding due to retrospective design</li> <li>ARD was defined using the risk of renal dysfunction, injury to the kidney, failure of</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	2007	VAD implantation (ARD group, N=24) and those who did not (No ARD group, N=29) <ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline characteristics were similar</li> </ul>			injury (58% vs. 17%; OR 7; 95%CI 2-24), ventricular arrhythmias (42% vs. 14%; OR 4; 95%CI 1.1-16), and right ventricular failure (73% vs. 30%; OR 7; 95%CI 2-24) <ul style="list-style-type: none"> <li>Need for dialysis was associated with higher pre-VAD creatinine and worse outcomes</li> </ul>	kidney function, loss of kidney function, end-stage kidney disease (RIFLE) criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>Probably same population as Alba 2009b</li> </ul>
Alba 2009b <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, Canada</li> <li>Sample size: N=54</li> <li>Duration: 2001-2007</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage heart failure</li> <li>LVAD implant</li> </ul> <p>Group characteristics (Intermacs level 1-2 vs. 3-4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age (years) 45 ± 13 vs. 47 ± 13 0.7</li> <li>Males 41% vs. 59%</li> <li>NYHA class IV 52% vs. 78%</li> </ul>	Abiomed BVS5000, Novacor, Thoratec, HeartMate XVE, and HeartMate II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intermacs level 1-2 vs. Intermacs level 3-4</li> <li>Liver injury: 39% vs. 11% (OR, 5; 95%CI, 1.15–25; p&lt;0.05)</li> <li>Infections: 17% vs. 46% (OR, 4.3; 95%CI 1.1–16; p&lt;0.05), including driveline infection, pneumonia and systemic infections</li> <li>Bleeding (&gt;1 liter in the first 6 hours after implantation): 63% vs. 48%</li> <li>Renal dysfunction: 50% vs. 40%</li> <li>RV failure after VAD implantation: 54% vs. 48%</li> <li>Mortality at 30 days: 44% vs. 11 (OR 4.8; 95%CI, 1.1–21; p&lt;0.01),</li> <li>Mortality &gt;30 days: 0% vs. 18% (p&lt;0.05)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intermacs level 1-2 vs. Intermacs level 3-4</li> <li>Overall survival, analyzed by Cox model: 55% vs. 80% at 30 days after implant, 46% vs. 75% at 75 days, and 35% vs. 68% at 120 days</li> <li>The mortality risk: 2.7 (95%CI, 1.1–7; p&lt;0.05)</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> <li>Confounders not multivariably included in analyses</li> </ul>
Coyle 2010 <sup>30</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: not</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heart failure</li> <li>NYHA class IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HeartMate II: 27 vs. 9 (p&lt;0.05)</li> <li>HeartMate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-year survival: 63% vs. 65% (NS)</li> <li>In-hospital mortality: N=6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinine levels at 1 year: 1.4 vs. 1.5 mg/dl (NS)</li> <li>1-year weight (kg): 81 ± 15</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consecutive patients</li> </ul>



Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>stated</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N=58</li> <li>Duration: 9/2004-12/2007</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindication to HTX</li> <li>Patients were divided into control (BMI <math>\leq 30</math> kg/m<sup>2</sup>; N=38) or obese (BMI <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup>; N=20) groups based upon their preoperative BMI</li> <li>Significant differences in age (65.9 vs. 54.7 years), incidence of diabetes (37% vs. 60%)</li> </ul>	<p>XVE: 11 vs. 11 (p&lt;0.05)</p>	<p>(10.3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Discharged home: 87% (SD 33) vs. 90% (SD 18) (NS)</li> <li>Days on device: 453 <math>\pm</math> 386 vs. 579 <math>\pm</math> 328 (NS)</li> <li>1-year NYHA classification: 1.2 vs. 1.6 (NS)</li> </ul>	<p>vs. 104 <math>\pm</math> 27 (p&lt;0.05)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weight gain (<math>\uparrow</math>), loss (<math>\downarrow</math>) (kg): <math>\uparrow</math> 8 vs. <math>\downarrow</math> 3.5 (p&lt;0.05)</li> <li>Device replacement: 11 (4) vs. 35 (7) (NS)</li> <li>Pump explanted: N=2 (3%)</li> <li>For patients who survived at least 365 days, postoperative complications within the first year included neurological events (7%, N=3), postoperative bleed requiring an operation (12%, N=5), and pocket infections (17%, N=7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No blinding due to retrospective design</li> <li>Small sample size: power problem</li> </ul>
Coyle 2008 <sup>31</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N=15</li> <li>Duration: April 2004-April 2007</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients who travelled 200 miles or more, one way, from home</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Male: N=14</li> <li>Average age 66 years (median age 60, range, 30–82).</li> <li>Discharged from the hospital</li> <li>No signs of infection,</li> <li>NYHA Class I or II</li> </ul>	<p>HeartMate XVE HeartMate II</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>All patients returned home safely</li> <li>No complications related to warfarin management, diabetes, or the ability to manage batteries and power sources</li> <li>Assistance from a primary caregiver because of forgetfulness and some minor physical limitations: N=1</li> <li>Planned care at a facility off site to monitor warfarin therapy: N=2</li> <li>Complications recorded: N=5: <ol style="list-style-type: none"> <li>Trauma to the driveline exit site, cared for in the outpatient clinic upon return</li> <li>One patient returned</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 long distance trips</li> <li>Average duration of mechanical assist support at the time of travel: 12.9 months (median 11.5 months, range 2–37)</li> <li>Average time spent away from home: 8.3 days (median 5 days, range, 2–30 days)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				<p>home dehydrated with an increased serum creatinine level, treated with intravenous fluid in a 24 hour hospitalization</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Cancel and reschedule a return flight home with a different airline because of a conflict with regard to required carry on components</li> <li>4. Delayed reentry into US for expired VISA. Patient was admitted to an outside hospital to obtain adequate AC power to re-charge batteries</li> <li>5. Device alarms due to device end-of-life. Patient was admitted to an outside VAD centre for observation before being transferred back. He subsequently underwent an elective VAD exchange</li> </ol>		
Daneshmand 2010 <sup>15</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospective cohort study</li> <li>• Funding: Thoratec Corporation</li> <li>• Setting: single university centre, US</li> <li>• Sample size: N=153</li> <li>• Duration: 3/2000-8/2008</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• End-stage heart failure</li> <li>• Ineligible for standard list HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 65 vs. 60 year (NS)</li> <li>• Male: 74% vs. 78% (NS)</li> <li>• BMI: 25.7 vs. 28.7 kg/m<sup>2</sup> (p=0.0028)</li> <li>• Preoperative IV</li> </ul>	<p>Extended criteria HTX (N=93)</p> <p>vs.</p> <p>LVAD (majority received HeartMate XVE) for destination therapy (N=60)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 days: 97% vs. 93% (NS)</li> <li>○ 1-year: 82% vs. 78% (NS)</li> <li>○ 3-year: 73% vs. 50% (p=0.0282 in favour of HTX)</li> </ul> </li> <li>• Analysis of 49 pairs of matched patients: no significant differences in survival at 3 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative length of stay: 23 vs. 11 days (p&lt;0.0001 in favour of HTX)</li> <li>• Postoperative wound infections: 17% vs. 5% (p=0.0432 in favour of HTX)</li> <li>• Septicemia: 47% vs. 30% (NS)</li> <li>• Driveline and pump pocket infections: DT-LVAD 35%</li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecutive patients</li> <li>• Determination of which therapy a patient received was dependent on patient and physician preference</li> <li>• No blinding due to retrospective design</li> <li>• Propensity scoring</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		inotropes: 51% vs. 87% (p<0.0001) <ul style="list-style-type: none"> <li>Preoperative central venous pressure &gt;16 mmHg: 23% vs. 42% (p=0.0184)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperative renal insufficiency: DT-LVAD 20% (47%, 0%) vs. HTX 38% (86%, 11%) (p=0.038)</li> </ul>	on small sample size <ul style="list-style-type: none"> <li>Removal of HeartMate XVE from survival analyses based on propensity scores</li> </ul>
Deng 2001 <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: 22 European centres</li> <li>Sample size: N=464, of which 12 as destination therapy</li> <li>Duration: March 1993-May 1999</li> </ul>	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>Not stated – all patients in the registry</li> </ul> Group characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age 49 (16 to 75) years</li> <li>Male 89%</li> <li>Body surface area 1.92 (1.39 - 2.68) m<sup>2</sup></li> <li>Diagnoses: dilated cardiomyopathy N= 221 (60%), ischemic heart disease N=100 (27%), acute myocardial infarction N=24 (7%), acute myocarditis N=19 (5%), and other causes N= 2 (1%)</li> <li>Prior thoracic surgical procedures N=64 (18%)</li> </ul>	Novacor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Independent predictors of mortality after LVAS implantation (multivariate analysis): age at implant &gt;65 years, preimplant acute myocardial infarction, preexisting right heart failure, acute postcardiotomy, and preimplant sepsis with concomitant respiratory failure</li> <li>Cumulative survival for low risk vs. high risk based on above variables:               <ul style="list-style-type: none"> <li>3 months: 80.2 vs. 36.3</li> <li>1 year: 60.3 vs. 24.1</li> <li>3 years: 54.4 vs. 21.9</li> </ul> </li> <li>Early bleeding: mainly perioperative and related to the surgical procedure and hepatic dysfunction</li> <li>Bleeding complications after the first month: secondary to problems with coagulation management, manifested as digestive tract bleeding, late pump pocket bleeding, dental bleeding,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The primary causes of death: sepsis (21%), multiple organ failure (18%), bleeding (15%), stroke (15%), and other (16%)</li> <li>No mechanical failures</li> <li>Elective pump replacement: N=1 after 1342 days</li> </ul>	Level of evidence: B  <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				and cerebral haemorrhage <ul style="list-style-type: none"> <li>From 3 months on, infections of the driveline exit site, device pocket, and bacteraemia occurred in 5% to 10% of patients</li> </ul>		
Deng 2000 <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, Germany</li> <li>Sample size: N=631, of which 41 received LVAD</li> <li>Duration: 1/1990-12/1996</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients referred for transplant evaluation</li> <li>4 categories of LVAD patients; the chronic VAD group consisted of patients</li> <li>with chronic heart failure who were no candidates for HTX due to comorbidities and who received the LVAD for permanent circulatory support (N=2)</li> </ul> <p>Group characteristics (N=631):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age : 52 years</li> <li>Male : 83%</li> <li>NYHA : 3.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Novacor: N=34</li> <li>TCI HeartMate: N=6</li> <li>Medos: N=1</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>14 patients died during LVAD support: <ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-organ failure: N=6</li> <li>Infection: N=2</li> <li>Intracranial bleeding: N=2</li> <li>Ischemic cerebrovascular complications: N=2</li> <li>Right heart failure: N=1</li> </ul> </li> <li>Complications: <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurological: N=20</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series, probably yes</li> <li>Of the 652 patients, 31 'stable' patients who lacked complete follow-up data were excluded</li> </ul>
Esmore 2008 <sup>26</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospective case series</li> <li>Funding: Ventracor Limited</li> <li>Setting: single centre, Australia</li> <li>Sample size: N=9</li> <li>Duration: 06/2003-08/2006</li> </ul>	<p>Inclusion criteria (destination therapy only, N=4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NYHA class IV heart failure</li> <li>One or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Two courses of inotropic therapy within the previous 6 months and/or inotropes with</li> </ul> </li> </ul>	VentrAssist LVAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reasons of mortality (N=4): renal failure (N=1), ischemic stroke (N=1), respiratory and cardiac arrest (N=1), MRSA sepsis (N=1)</li> <li>No deaths within 30 days after implantation for destination therapy</li> <li>Survival for DT patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>6 months: 75%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean duration of support: 454 days (destination therapy)</li> </ul> <p>Adverse events (all patients, N=9):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Device-related serious adverse events: <ul style="list-style-type: none"> <li>Infection: N=7 in 4 patients</li> </ul> </li> <li>Patient-related serious</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consecutive patients</li> <li>Also inclusion of 5 patients with LVAD as bridge-to-transplantation</li> <li>Outcome definitions?</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		<p>IABP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inotropic therapy and has failed at least two weaning attempts</li> <li>○ Three hospital admissions for heart failure within the previous 12 months, despite optimal medical therapy</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VO<sub>2</sub> max ≤14 ml/kg/min</li> <li>• LVEF ≤25%</li> <li>• Heart failure refractory to optimal medical therapy</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age : 73 years</li> <li>• 3 males, 1 female</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 year: 50%</li> <li>○ 3 years: 25%</li> </ul>	<p>adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infection: N=5 patients</li> <li>○ Right ventricular failure: N=2 patients</li> <li>○ Postoperative bleeding: N=2 patients (2 events: coagulopathic bleeding within 24 hours of LVAD implantation; thrombus behind the left atrium, compressing the left ventricle and contributing to ventricular)</li> <li>○ Gastrointestinal complications: N=3 patients (5 events: recurrent bleeding from the colon; progressive anaemia secondary to gastric erosions; intra-abdominal sepsis secondary to pre-existing diverticular disease; acute abdominal pain caused by small bowel obstruction due to a band attached to a Meckel's diverticulum; mesenteric ischemia)</li> <li>○ Neurologic events: N=2 patients (3 events: frontoparietal bleed, right middle cerebral artery event)</li> </ul>	
Hernandez 2008 <sup>65</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: National Institute on Aging</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients for whom implantation of LVAD</li> </ul>	LVAD, not further specified	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall 1-year survival: 51.6% vs. 30.8%</li> <li>• At 1 year, 32.2% vs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median length of stay: 30 days (IQR 10-62 days)</li> <li>• Of the patients who were</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecutive</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>and AHRQ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Setting: Medicare fee-for-service beneficiaries, US</li> <li>Sample size: N=2943 (unclear how many as destination therapy)</li> <li>Duration: 2/2000-6/2006</li> </ul>	<p>was reported on a single inpatient claim</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enrolled in Medicaid or Medicare at least 30 days prior to implant</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients were divided in 2 groups: (1) patients for whom the device was the first or primary therapy (N=1476) and (2) patients who received the device after cardiac surgery (N=1467)</li> <li>Age: 63 vs. 69 years</li> <li>Male: 76% vs. 64%</li> <li>HTX at 1 year: N=669 vs. N=51</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>24.1% were alive with a device</li> <li>2-year survival for patients who were discharged alive with the device: 64.7% vs. 69.4%</li> </ul>	<p>discharged alive with a device, 55.6% were readmitted within 6 months, average 29.8 (SD, 45.0) days in the hospital during the subsequent 2 years</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Device removal at 1 year: 4.9% vs. 9.0%</li> <li>Risk factors for inpatient mortality: <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary device group: age, history of congestive heart failure, peripheral vascular disease, renal disease, geographic region; history of hypertension was associated with a lower hazard of mortality</li> <li>Postcardiotomy group: device implantation volume at the hospital level, peripheral vascular disease, valvular heart disease, and geographic region; hypertension, stroke or transient ischemic attack, and male sex were associated with a lower hazard of mortality</li> </ul> </li> </ul>	<p>patients?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median follow-up: 294 days for primary device group vs. 18 days for postcardiotomy group</li> <li>No subanalysis for patients without HTX</li> </ul>
Lietz 2009 <sup>68</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: Thoratec</li> <li>Setting: US registry by manufacturer, 68 centres</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage heart failure</li> <li>LVAD as DT : NYHA class IV symptoms for at least 60 days ; (2) left ventricular ejection fraction <math>\leq</math>25%; (3) peak</li> </ul>	HeartMate I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multivariable analysis of 1-year survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>DT centre volume survival: RR=0.96 per implanted unit; 95%CI 0.93 -0.99 (p=0.008)</li> <li>Complete case analysis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Univariate analysis of 1-year survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>Low volume: 47.8%</li> <li>Medium volume: 57.2%</li> <li>High volume: 67.4%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Only multivariable analyses potentially valid</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sample size: N=377</li> <li>• Duration: May 1998-December 2005</li> </ul>	<p>oxygen consumption of &lt;12 mL/kg/min or documented failure to wean intravenous inotropic therapy; and (4) contraindication to HT</p> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age 61- 64</li> <li>• Males 81-87%</li> <li>• Ischemic cause of heart failure 58-72%</li> </ul> <p>Centre volume based on total number of procedures at the time of implant:            Low volume=1-4            Medium volume=5-9            High volume=10-40</p>		<p>(N=222) and adjusted for patient age, gender, aetiology of heart failure, cardiac index, and the DT Risk Score: DT centre volume not significant (p=0.35). The only predictor of 1-year survival was the DT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Risk Score: RR=1.2 per 1 point increase; 95%CI 1.15 -1.25 (p&lt;0.001).</li> <li>• DT risk score and 1-year survival:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Low-risk candidates at medium and large volume centres : 76% small centres: 60% (p=0.03)</li> <li>○ High risk candidates, medium and large centres: 18%</li> <li>○ Low volume: 10%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Univariate analysis of 30-day survival:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Low volume: 81.3%</li> <li>○ Medium volume: 84.4%, OR 0.8 (0.4–1.6), p=0.51</li> <li>○ High volume: 91.7% OR 0.4 (0.2–0.9), p=0.04</li> </ul> </li> <li>• Thirty-day to 1-year conditional survival           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Low volume: 58.8%</li> <li>○ Medium volume: 67.8% OR 0.7 (0.4–1.2), p=0.19</li> <li>○ High volume: 73.5% OR 0.5 (0.3–0.9), p=0.05</li> </ul> </li> <li>• Causes of death within 1 year:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis: 32.5%</li> <li>○ Multiorgan failure 11.4%</li> <li>○ Right heart failure: 7.2%</li> <li>○ Stroke: 7.2%</li> <li>○ No significant differences between centres</li> </ul> </li> </ul>	
Lietz 2007 <sup>16</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: 66 hospitals</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA class IV symptoms for at least 60 days despite maximized oral therapy or requirement of</li> </ul>	HeartMate XVE as destination therapy (DT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 days: 86%</li> <li>○ 1 year: 56%</li> <li>○ 2 year: 31%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probability of device exchange or fatal device failure:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 year: 17.9%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>(nationwide), US</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sample size: N=280</li> <li>• Duration: 11/2001-11/2005</li> </ul>	<p>inotropic support as outlined by the AHH/ACC guidelines for heart failure treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\leq</math>25%</li> <li>• Peak oxygen consumption <math>&lt;</math>12 mL/kg/min or documented inability to wean IV inotropic therapy</li> <li>• Contraindication to HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 60.7 years</li> <li>• Male: 82%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes of death: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis: 29.5%</li> <li>○ Multiorgan failure: 12.8%</li> <li>○ Stroke: 9%</li> <li>○ Right heart failure: 8.4%</li> <li>○ LVAD failure: 8.4%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 year: 72.9%</li> <li>• 17% DT patients underwent HTX</li> <li>• In-hospital mortality: 27.1%</li> <li>• Risk-factors for in-hospital mortality: poor nutrition, haematological abnormalities, markers of end-organ or right ventricular dysfunction, and lack of inotropic support</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multivariate analysis for prognostic factors</li> </ul>
Long 2008 <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: Thoratec</li> <li>• Setting: single centre, US</li> <li>• Sample size: N=23</li> <li>• Duration: ?-03/2005</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA class IV end-stage heart failure during the last 3 months despite optimal medical treatment</li> <li>• VO<sub>2</sub> max <math>&lt;</math>12 mL/kg/min or dependence on IV inotropes</li> <li>• LVEF <math>&lt;</math>25%</li> <li>• Ineligible for HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 68 years</li> <li>• Male 91%</li> </ul>	HeartMate LVAD as destination therapy (87% received HeartMate XVE model)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-year: 77% (vs. 52% in REMATCH group, p=0.0355)</li> <li>○ 2-year: 77% (vs. 29% in REMATCH group, p=0.0006)</li> </ul> </li> <li>• Perioperative mortality (i.e. death before discharge): 8.7% (vs. 31%)</li> <li>• Causes of death (N=7): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis: N=2</li> <li>○ LVAD failure: N=2</li> <li>○ Multiple organ failure: N=2</li> <li>○ Malignancy: N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events (events per patient-year): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Any: 3.9 (vs. 6.32; RR 0.62, 95%CI 0.50-0.79)</li> <li>○ Sepsis: 0.13 (vs. 0.51; RR 0.26, 95%CI 0.08-0.85)</li> <li>○ Neurologic dysfunction: 0.44 (NS)</li> <li>○ Perioperative bleeding: 0.09 (vs. 0.41; RR 0.22, 95%CI 0.05-0.92)</li> <li>○ LVAD malfunction: 0.22 (vs. 0.85, RR 0.11-0.66)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison with 68 LVAD patients from the REMATCH trial as historical controls: well-matched</li> </ul>
Long 2005 <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: 4 highest</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVAD implant for DT</li> <li>• Highest volume centres</li> <li>• 1) NYHA class IV end-</li> </ul>	• HeartMate XVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival at 30 days: 90.4%<math>\pm</math>4.6%</li> <li>• Survival at 1 year: 60.5%<math>\pm</math>9.0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean duration of support: 232 days (range 15–699 days)</li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias?</li> </ul>



Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>volume centres of Thoratec registry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sample size: N=42</li> <li>• Duration: January 2003-December 2004</li> </ul>	<p>stage left ventricular failure; 2) patients on OMM for at least 60 of the last 90 days; 3) life expectancy less than 2 years; 4) left ventricular ejection fraction &lt;25%; 5) peak oxygen consumption &lt;12 mL/kg/min; and 6) ineligibility for HTX</p> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age 63y</li> <li>• Males 88%</li> <li>• Ischaemic aetiology 63%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events per patient year: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurologic dysfunction 0.15</li> <li>○ Sepsis 0.19</li> <li>○ Renal failure 0.00</li> <li>○ Hepatic failure 0.04</li> <li>○ Perioperative bleeding 0.15</li> <li>○ Localized infection 0.45</li> <li>○ Infection, percutaneous site/pocket 0.04</li> <li>○ Infection, pump 0.00</li> <li>○ Right heart failure 0.08</li> <li>○ Bleeding 0.38</li> <li>○ Thromboembolism 0.00</li> <li>○ Cardiac arrest 0.00</li> <li>○ Arrhythmia 0.30</li> <li>○ Psychiatric episode 0.08</li> <li>○ Myocardial infarction 0.00</li> <li>○ Syncope 0.00</li> <li>○ Device failure 0.04</li> <li>○ Suspected device failure 0.04</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes of death: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis: 8%</li> <li>○ Left ventricular assist device failure 15%</li> <li>○ Cardiovascular (right heart failure, arrhythmia) 8%</li> <li>○ Cerebrovascular 23%</li> <li>○ Multisystem organ failure 23%</li> <li>○ Other/unknown 23%</li> </ul> </li> </ul>	
Milano 2006 <sup>27</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: single centre, US</li> <li>• Sample size:</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• End-stage heart failure</li> <li>• Ineligible for HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p>	HeartMate LVAD as destination therapy (HeartMate I pulsatile LVAD):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-day mortality: 5.5%</li> <li>• 1-year survival: 60%</li> <li>• Causes of late deaths: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malignancy (N=1)</li> <li>○ Intracranial hemorrhage</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative outcomes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Major infection: 0%</li> <li>○ Stroke: 5.5%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear if consecutive series</li> <li>• Prospective collection of data</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>N=18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duration: 07/2003-07/2005</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 66 years</li> <li>Male: 67%</li> </ul>	N=16)	<p>(N=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sudden device failure (N=1)</li> <li>Overwhelming LVAD infection (N=1)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>2 patients received the HeartMate II axial flow as part of a prospective FDA-sponsored trial</li> </ul>
Pae 2007a <sup>21</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: 10 European centres</li> <li>Sample size: N=23</li> <li>Duration: October 1999-December 2002</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NYHA class IV</li> <li>Ineligible for HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age 65 ±4.3 years,</li> <li>Mean cardiac index 1.7 ± 0.37 liters/min/m<sup>2</sup>,</li> <li>Mean ejection fraction 22</li> </ul>	LionHeart	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologic events (all): N=13, 30 events</li> <li>Incidence: 1.37 events per patient-year</li> <li>Transient events 0.91/pt year</li> <li>Permanent events 0.46/pt year</li> <li>Highest incidences of events occurring in the first 30 days post-operatively</li> <li>TIAs: N=8, 18 events</li> <li>Stroke: N=8, 8 events, 5 CVA and 3 intracerebral haemorrhages; 5 patients also had ≥1 TIAs (12 events)</li> <li>“Other” neurologic events N=3, 4 events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to onset of TIA: 3-474 days post-operatively (mean 137 ± 137 days, median 76)</li> <li>Time to onset of CVA: 10-109 days (mean 50 ± 41 days, median 52)</li> <li>Time to ICB: 12-368 days (mean 143±196 days, median 48)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> <li>Selective loss-to-follow can not be excluded</li> </ul>
Pae 2007b <sup>70</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: 10 European centres</li> <li>Sample size: N=23</li> <li>Duration: October 1999-December 2002</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NYHA class IV</li> <li>Ineligible for HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age 65 ±4.3 years,</li> <li>Mean cardiac index 1.7 ± 0.37 liters/min/m<sup>2</sup>,</li> <li>Mean ejection fraction 22 ± 5.1%.</li> </ul> <p>Ischemic cardiomyopathy</p>	LionHeart	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival at 1 year: 39%.</li> <li>Overall survival at 2 years: 22%</li> <li>Infections (all): 74%, N=17, 28 events</li> <li>Sepsis: <ul style="list-style-type: none"> <li>events N=7, 7 events;</li> <li>cause of death: N=5</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean implantation time 347 days (median 112, range 17 -1,259 days).</li> <li>Risk of sepsis or septic death for each 30-day period post-implantation: greater combined probability density during the first 90 days.</li> <li>Non-device related <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis (N=5, 5 events)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> <li>Selective loss-to-follow can not be excluded</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		61%		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Of the patients who progressed to sepsis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 history of wound and pocket infections.</li> <li>○ 2 after reoperations to treat pocket infections,</li> <li>○ 1 after a bowel perforation complicating a pocket revision.</li> <li>○ 2 from pre-existing respiratory infections</li> <li>○ 1 after non-peri-operative bleeding from the outlet graft, which led to multi-system organ failure</li> </ul> </li> <li>• Freedom from sepsis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ At 1 year: 70% free</li> <li>○ At 2 years: 62%</li> </ul> </li> <li>• Mean survival time               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patients with sepsis: 314 days</li> <li>○ Patients without sepsis was 333 days</li> <li>○ (p=0.04)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Respiratory tract infections (N=4, 5 events)</li> <li>○ Wound infections (N=4, 4 events)</li> <li>○ Urinary tract infections (N=2, 3 events)</li> <li>○ Skin infection not device- or wound-related (N=1, 1 events)</li> <li>• Device-related infections (N=8, 10 events): 0.457 event per patient-year               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pocket infections (7 in 7 patients)</li> <li>○ Sepsis (2 in 2 patients)</li> <li>○ Compliance chamber infection (1 patient)</li> <li>○ No pump inflow- or outflow-tract infections</li> </ul> </li> </ul>	
Potapov 2008 <sup>71</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: single centre, Germany</li> <li>• Sample size: N=970, of which 72 DT</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not stated</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age 46.1 years (range 3 days- 78 years) ; DT patients : 61.3 (range 40–76) years</li> </ul>	<p>Bucherl Heart, Berlin Heart, Novacor LVAS, TCI (HeartMate), MicroMed DeBakey, Abiomed BVS 5000, Arrow</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 72 DT patients:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mean duration of support: 301 days,</li> <li>○ Maximal duration 1876 days</li> <li>○ Support &gt; 1 year: N=16</li> <li>○ Support &gt; 3 years: N=7</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival at 30 days. all patients:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Postcardiotomy: 49.1% (p&lt;0.05)</li> <li>○ Emergency VAD in profound cardiogenic shock: 68.9%</li> <li>○ Urgent VAD during stable</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duration: July 1987-December 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Males 81.9%</li> </ul>	LionHeart, Impella, Incor, DuraHeart, HeartMate II, CorAide, CardioWest		conditions: 71.1%	
Rogers 2010 <sup>73</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated (but some authors received grants from Thoratec)</li> <li>Setting: 38 centres, US</li> <li>Sample size: N=655</li> <li>Duration: 2005-2009</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with NYHA classes IIIB and IV heart failure who were ineligible for HTX and refractory to optimal medical management</li> </ul> <p>Group characteristics (destination therapy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 63 years</li> <li>Male: 73%</li> <li>LVEF : 17.1%</li> </ul>	HeartMate II (destination therapy: N=374)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Following implant, 80% of patients at 6 months and 79% at 24 months improved to NYHA functional class I or II</li> <li>Mean 6-min walk distance was 204 m in patients able to ambulate at baseline, which improved to 350 and 360 m at 6 and 24 months</li> <li>Significant and sustained improvements from baseline in median MLWHF scores (by 40 and 42 U, or 52% and 55%, at 6 and 24 months, respectively), and KCCQ overall summary scores (by 39 and 41 U, or 170% and 178%)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Combined analysis of Miller 2007, Pagani 2009 and Slaughter 2009</li> <li>Unclear how group of destination therapy patients totalled 374</li> </ul>
Stepanenko 2010 <sup>7</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cohort study</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, Germany</li> <li>Sample size: N=28</li> <li>Duration: January 2006-April 2009</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VAD implant for DT</li> <li>&gt;65 years of age</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age 69 (range 66 to 80)</li> <li>Males : N=24</li> <li>Dilative cardiomyopathy (N=13) or end-stage heart failure from ischemic heart disease</li> </ul>	BerlinHeart EXCOR pneumatic LVAD, BerlinHeart INCOR, HeartMate II, DuraHeart LVAD, Jarvik 2000 LVAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative survival rates: <ul style="list-style-type: none"> <li>at 30 days 75%,</li> <li>at 180 days 46%</li> <li>at 1 year 39%</li> </ul> </li> <li>Cumulative survival rates: <ul style="list-style-type: none"> <li>for INTERMACS Level I-III <ul style="list-style-type: none"> <li>at 30 days: 71%,</li> <li>at 180 days: 47%</li> <li>at 1 year: 35%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adverse events in the nonsurvival group in the early post-operative period: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bleeding complications requiring surgery: N=5</li> <li>Right ventricular failure: N=4</li> <li>multiple-organ failure: N=6</li> <li>Acute peritonitis: N=1 case</li> <li>Pump disconnection:</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		(N=15)		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ INTERMACS Level IV - V</li> <li>- at 30 days: 81%,</li> <li>- at 180 days: 45%</li> <li>- at 1 year: 45%</li> <li>- Difference between two groups: p=0.9</li> <li>• Causes of death &lt;30 days:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bleeding (N=3)</li> <li>○ RVF (N=29)</li> <li>○ Multiple-organ failure (N=2)</li> <li>○ Fungal sepsis (N=1)</li> </ul> </li> <li>• Causes of death &gt;30 days:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Endobronchial bleeding (N=2)</li> <li>○ Intracranial bleeding (N=2)</li> <li>○ Sepsis (N=1)</li> <li>○ MOF (N=1)</li> <li>○ Suicidal pump disconnection: N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=1</li> <li>○ Cerebrovascular accident: N=3</li> <li>• Survival group (N=13)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cerebrovascular accident: N=8</li> <li>○ Psoas muscle hematoma formation during transfer to oral anti-coagulants, leg amputation due to progressive peripheral arterial disease, and later movement of the apical cannula with serious malpositioning that required surgical repositioning</li> </ul> </li> </ul>	
Westaby 2010 <sup>25</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: multicentre</li> <li>• Sample size: N=46</li> <li>• Duration: 6/2000-7/2008</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA class IV despite maximum medical therapy</li> <li>• Not eligible for HTX</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 57 years</li> <li>• Male : 91%</li> <li>• Idiopathic dilated</li> </ul>	Jarvik 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall 2-year survival: 52%</li> <li>• 22 deaths, 19 patients on ongoing support, 3 patients underwent HTX, 2 LVAD replacements</li> <li>• 14 deaths within 1 year:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis and multi-organ failure: N=4</li> <li>○ Heart failure progression: N=2</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duration of support: 8 to 2714 days (mean 402 ± 587)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
		cardiomyopathy N=24, ischaemic cardiomyopathy N=19		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stroke: N=4</li> <li>○ During battery change: N=1</li> <li>● 8 late deaths: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systemic sepsis: N=2</li> <li>○ Right heart failure: N=1</li> </ul> </li> </ul>		
Holman 2009 <sup>66</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cohort</li> <li>● Funding: not stated</li> <li>● Setting: US registry with 75 institutions</li> <li>● Sample size: N=420</li> <li>● Duration: June 2006-December 2007</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Implant of mechanical circulatory support device</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Demographics not stated (see Holman JACS 2009)</li> <li>● 336/420 BTT</li> </ul>	AbioCor total artificial heart (TAH); HeartMate IP, VE and XVE left ventricular assist devices (VADs); MicroMed DeBakey Child left VAD; Novacor PC and PCq left VADs; SynCardia Cardiowest TAH; Thoratec IVAD and PVAD pumps	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DT patients at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 68% alive with an MCS in place</li> <li>○ 5% transplanted</li> <li>○ 25% died</li> <li>○ 2% recovery native heart with device explantation</li> </ul> </li> <li>● DT patients at 1 year: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 53% alive</li> <li>○ 8% transplanted</li> <li>○ 37% died</li> <li>○ 2% recovery native heart with device explantation</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DT + BTT patients risk factors for death (multivariate analysis): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Older patient age at the time of implant (RR=1.41, p&lt;0.001)</li> <li>○ INTERMACS Level 1 category characterized by cardiogenic shock with life-threatening hypoperfusion (RR =1.59, p=0.02)</li> <li>○ Indicators of severe right</li> <li>○ Ventricular failure, such as ascites and hyperbilirubinemia, which are clinically evident at the time of implant (RR =2.04, p&lt;0.003)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Unclear if consecutive series</li> </ul>
Holman 2009 <sup>28</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cohort</li> <li>● Funding: not stated</li> <li>● Setting: US registry with 91 institutions</li> <li>● Sample size: N=577, of which 90 DT</li> <li>● Duration: March</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Implant of mechanical circulatory support device</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Males 79%</li> <li>● Age ranges from 0 to 80+, with 49% of patients in the 40-59 age group</li> <li>● Critical cardiogenic</li> </ul>	AbioCor total artificial heart (TAH); HeartMate IP, VE and XVE left ventricular assist devices (VADs); MicroMed DeBakey Child left VAD;	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Survival DT vs. BTT: similar (p=0.53)</li> <li>● Adverse events: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Device malfunction 81 events, N=62</li> <li>○ Bleeding 537 events, N=201</li> <li>○ Cardiac/vascular - Right heart failure 37</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Survival all patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 90% at 1 month</li> <li>○ 80% at 3 months</li> <li>○ 73% at 6 months</li> <li>○ 62% at 12 months</li> </ul> </li> <li>● Causes of death: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Single central nervous system event (e.g. embolic or</li> </ul> </li> </ul>	Partial overlap with Holman J Heart Lung Transplant 2009

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	2006-March 2008	shock: 42.2% • Progressive decline: 37.9%	Novacor PC and PCq left VADs; SynCardia Cardiowest TAH; Thoratec IVAD and PVAD pumps	events, N=35 - Myocardial infarction 2 events, N=2 - Cardiac arrhythmia 149 events, N=89 - Pericardial drainage 52 events, N=41 - Hypertension 119 events, N=76 - Arterial non-CNS thrombosis 14 events, N=12 - Venous thrombotic event 33 events, N=28 ○ Hemolysis 24 events, N=18 ○ Infection 479 events, N=193 ○ Neurological dysfunction 119 events, N=87 ○ Renal dysfunction 110 events, N=83 ○ Hepatic dysfunction 64 events, N= 47 ○ Respiratory failure 165 events, N=114 ○ Other: - Wound dehiscence 9 events, N=7 - Psychiatric episode 60 events, N=47 - Other adverse events 281 events, N=155	hemorrhagic cerebrovascular accident): 11.4% ○ Cardiovascular causes (e.g. ventricular tachycardia/fibrillation or right ventricular failure): 7.8% ○ Respiratory failure: 7.8% ○ Infection: 4.3% ○ Device failure: 3.5%	
Brush 2010 <sup>62</sup>	• Case series • Funding: not stated	Inclusion criteria: • Patients receiving LVAD as destination therapy	HeartMate XVE Novacor	• Causes of death on support: ○ Sepsis: N=12	• Duration of support: 833 vs. 563 days • Location of death:	Level of evidence: C

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N=69</li> <li>Duration: 1999-2009</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Divided in 2 groups: patients involved in end-of-life decision-making process (N=20) vs. those not involved (N=49)</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 67 years</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Multi-organ failure: N=11</li> <li>Cerebrovascular accident: N=8</li> <li>Pump failure: N=6</li> <li>Cardiac failure: N=6</li> <li>Pulmonary failure: N=5</li> <li>Renal failure: N=3</li> <li>Other: N=5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Home: 11 vs. 3</li> <li>Hospital 8 vs. 33</li> <li>Nursing home: 1 vs. 0</li> </ul>	
Topkara 2010 <sup>76</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N=201, unclear how many DT</li> <li>Duration: 1996-2004</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients receiving LVAD</li> <li>Divided in 2 groups: with preoperative diabetes (N=49) or without (N=152)</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age 52.8 for diabetics, 49.1 for non-diabetics</li> <li></li> </ul>	HeartMate SLVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-LVAD survival: <ul style="list-style-type: none"> <li>At 1 year: 68.8% diabetics, 70.3% non-diabetics</li> <li>At 3 years: 54.0% diabetics, 67.2% non-diabetics</li> <li>At 5 years: 43.4% diabetics, 63.1% non-diabetics</li> <li>At 7 years: 43.4% diabetics, 61.3% non-diabetics</li> <li>Log-rank p=0.13</li> </ul> </li> <li>Postoperative complications:</li> <li>Not significantly different between diabetics and non-diabetics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comparable survival between type 1 and type 2 diabetes.</li> <li>Predictors of post-LVAD survival (multivariable analyses): female gender, LVAD risk score (=post-cardiotomy shock, previous LVAD use, ventilator-dependent status, central venous pressure &gt;16 mm Hg and prothrombin time &gt;16 seconds)</li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear if consecutive inclusion</li> <li>Selective loss-to-follow-up can not be excluded</li> </ul>



Tabel 63: Overzicht case reports

Study ID	Patient characteristics	Intervention(s)	Results
Barbone 2004 <sup>61</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male, 68 years</li> <li>• Idiopathic dilated cardiomyopathy</li> <li>• Inotrope-dependent low output failure</li> <li>• No HTX candidate</li> </ul>	LVAD (Thoratec HeartMate I) as destination therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneventful recovery in ICU</li> <li>• Postoperative day 3: fever and generalized sepsis, negative cultures</li> <li>• Death at day 21: post-mortem diagnosis of <b>Aspergillus LVAD endocarditis</b></li> </ul>
Tigges-Limmer 2010 <sup>75</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male, 69 years</li> <li>• Ischemic cardiomyopathy, severely ill</li> <li>• Multiple comorbid conditions</li> <li>• No HTX candidate</li> </ul>	LVAD (DuraHeart) (June 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneventful postoperative course</li> <li>• ICD for sustained ventricular tachycardia in June 2007</li> <li>• Deteriorating general condition with depression, worsening since February 2009: treatment with antidepressants, hypnotics and psychological support. Three suicide attempts</li> <li>• Despite stabilisation, <b>suicide</b> by disconnecting the driveline of the LVAD</li> </ul>
Maury 2010 <sup>69</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male, 61 years</li> <li>• Refractory heart failure (ischemic cardiomyopathy); single chamber ICD (primary prevention); implantation of HeartMate II LVAD, complicated by cerebromeningeal hemorrhage and ischemic stroke; refractory atrial arrhythmias</li> </ul>	Percutaneous radiofrequency catheter ablation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneventful procedure, 210 minutes</li> <li>• Stable clinical status at 10 months</li> </ul>
Kurien 2010 <sup>67</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Female, 65 years</li> <li>• History of hypertensive nonischemic cardiomyopathy; biventricular pacemaker / ICD</li> <li>• Hospitalization for NYHA class III/IV heart failure; severe renal dysfunction; LVEF 10%</li> </ul>	LVAD (HeartMate II) as destination therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneventful postoperative course</li> <li>• Discharge home at postoperative day 14</li> <li>• Stable condition at 3 years</li> </ul>

Tabel 64: Mogelijk relevante studies, echter zonder uitsplitsing patiënten met bestemmingstherapie

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
El-Banayosy 2001 <sup>151</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohort</li> <li>• Funding: German Association of Organ Recipients</li> <li>• Setting: one university centre, Germany</li> <li>• Sample size: N=66, of which 2 as DT</li> <li>• Duration: May 1994-January 2000</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discharged home on LVAD support</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 women, 57 men</li> <li>• Aged 15 - 68 years (mean 51 ±13)</li> <li>• Ischemic cardiomyopathy N=21, dilated cardiomyopathy N=38, myocarditis N=4, valvular heart disease N=1, other causes N=2</li> </ul>	Novacor (N=44), VE HeartMate (N=18), Novacor and centrifugal pump (N=2), Novacor (N=1), Thoratec/Medos HIA-VAD (N=1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Never readmitted after discharge: N=29</li> <li>• 37 patients were rehospitalized 54 times (23 patients were readmitted once, 11 patients twice, 3 patients 3 times)</li> <li>• Neurological disorders (N=16, 21 events): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prevalence 0.7 pt/year</li> <li>○ Thrombembolism (N=12, 17 events, 0.6 pt/year)</li> <li>○ Cerebral bleeding (N=2, 2 events, 0.06 pt/year)</li> <li>○ Transient ischemic attacks (N=2, 2 events, 0.06 pt/year)</li> <li>○ Significantly higher prevalence in Novacor patients (p=0.06)</li> </ul> </li> <li>• Infections (N=14, 22 events): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prevalence 0.7 pt/year. The prevalence of</li> <li>➤ 10 driveline infections in 8 patients (0.33pt/year), 11 pocket infections in 5 patients (0.36 pt/year), and 1 conduit endocarditis in 1 patient (0.03 pt/year)</li> <li>➤ Significantly higher prevalence of infections in HeartMate (p=0.09)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total VAD time 30 to 980 days (224 ±178)</li> <li>• Mean in-hospital support (before discharge): 56 ± 32 days</li> <li>• OOH follow-up period: 1-937 days (mean 162 ± 187)</li> </ul>	<p>Level of Evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outcome definitions?</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Technical complications (N=3, 6 events)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pump failures 2 events</li> <li>○ Driveline cracks 4 events</li> <li>○ Prevalence of technical complications 0.2/pt/year</li> </ul> </li> <li>• Miscellaneous other reasons: N=4, 5 events               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gastrointestinal bleeding and infection, osteoporosis, and psychosocial problems</li> </ul> </li> <li>• Death during support: N=16 (24%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Multiple organ failure and/or sepsis N=10</li> <li>○ Cerebral infarction N=3, 2 from cerebral bleeding</li> <li>○ Brain death N=1</li> <li>○ Died on the device while at home N=3, 2 of them as DT</li> </ul> </li> </ul>		
Genovese 2009 <sup>152</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohort</li> <li>• Funding: the Dean's Summer Research Program, University of Pittsburgh School of Medicine, NIH Grant R01 MH072718 and</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aged ≥18 years</li> <li>• Excluded: support &lt;14 days, right ventricular support only, continuous flow device</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Males 76.4%</li> </ul>	Novacor left ventricular assist system, Heartmate XVE LVAS, Thoratec VAD assist device [LVAD] or biventricular assist devices [BiVAD], or Thoratec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least one adverse event in the first 60 days: N=174, cumulative incidence rate controlling for competing risks 89%</li> <li>• Most common adverse events, cumulative incidence:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bleeding: 47.7 (95%CI 40.5- 54.5)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients receiving VADs before 2001: 2.17 times greater risk of developing a neurologic complication, 88% decreased risk of having a thromboembolic AE. Age and gender had little to no association with AE occurrence</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardised definition of adverse events</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>NIH Grant K12 RR024154</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N= 195, of which 3.6% as DT</li> <li>Duration: January 1996-December 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age at implant, 49.7 ± 12.1 years</li> </ul>	implantable ventricular assist device (IVAD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection: 42.1 (95%CI 35.1-48.9)</li> <li>Arrhythmias : 36.4 (95%CI 29.7- 43.1)</li> <li>Neurologic: 24.7 (95%CI 18.9-30.9)</li> <li>Tamponade: 28.2 (95%CI 22.1-34.6)</li> <li>Renal: 14.4 (95%CI 9.9, 19.7)</li> <li>Reoperation: 31.3 (95%CI 24.9- 37.9)</li> <li>Device malfunction: 9.2 (95%CI 5.7-13.8)</li> <li>Mortality within 60 days: 17.5%</li> </ul>		
Holman 2002 <sup>153</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, US</li> <li>Sample size: N=46, of which 3 as DT</li> <li>Duration: January 1997-January 2001</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Implant of LVAD at one institution</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age and gender not stated</li> </ul>	Thoratec para-corporeal VAD, HeartMate VE left VAD, or HeartMate pneumatic (IP) left VAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discharged on VAD: 20/46</li> <li>Mean number of hospital days from implant to discharge: 45 ± 37 days, median 41 days, minimum of 13 days</li> <li>Never discharged: 26/46 <ul style="list-style-type: none"> <li>10 died while on support</li> <li>5 transplanted before discharge</li> <li>6 para-corporeal support</li> <li>5 refused discharge</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adverse events after hospital readmission: <ul style="list-style-type: none"> <li>5 deaths (1 sepsis, 1 conduit tear, 3 neurologic events [2 intracranial hemorrhage and 1 air embolus])</li> <li>No deaths in an outpatient setting</li> <li>4 infections (3 sepsis, 1 pouch infection)</li> <li>3 device malfunctions that required reoperation for pump replacement (1 HeartMate IP and 2 HeartMate VE)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Small sample size, outcome definitions?</li> </ul>
Kuhne 2010 <sup>154</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: single centre, US</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Concomitant LVAD and ICD (implantable cardioverter-defibrillator)</li> </ul>	LVAD+ICD (HeartMateVE, HeartMate XVE, HeartMate IP-1000, IVAD Thoratec,	<ul style="list-style-type: none"> <li>93% received LVAD therapy a median of 591 days (IQR 183 to 946)</li> <li>7% received ICD a median</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median follow-up: 156 days (IQR 71-292)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear how many DT</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sample size: N=76, unclear how many as DT</li> <li>Duration: October 1996-December 2007</li> </ul>	<p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age (years) 52 ± 12</li> <li>Men 88%</li> <li>Nonischemic cardiomyopathy 61%</li> <li>NYHA class IV 100%</li> </ul>	HeartMate II, Micromed DeBakey)	<ul style="list-style-type: none"> <li>of 14 days (IQR 8 to 25) after LVAD placement</li> <li>16% died during simultaneous ICD and LVAD therapy</li> <li>29% had ventricular arrhythmias requiring cardioversion or defibrillation</li> <li>2 patients had interaction between the 2 devices</li> </ul>		
Lahpor 2010 <sup>155</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: 64 European centres</li> <li>Sample size: N=411</li> <li>Duration: 3/2004-8/2008</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>End-stage heart failure (class IIIb or IV) secondary to cardiomyopathy</li> <li>Maximum medical treatment including IV inotropic support</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: mean 51 years</li> <li>Male: 81%</li> <li>70% ischemic cardiomyopathy</li> </ul>	HeartMate II (destination therapy: 21%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall 1-year survival (all patients): 71.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adverse events: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bleeding: N=95</li> <li>Infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis: N=55</li> <li>Percutaneous lead: N=41</li> <li>Pump pocket: N=9</li> </ul> </li> <li>Neurologic complications: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ischemic stroke: N=8</li> <li>Haemorrhagic stroke: N=4</li> <li>TIA: N=8</li> </ul> </li> <li>Right ventricular failure: N=36</li> <li>Renal failure: N=27</li> </ul> </li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No separate survival rates for destination therapy</li> <li>Adverse events evaluated in 3 sub-cohorts (N=184)</li> </ul>
Loisance 2000 <sup>156</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding: not stated</li> <li>Setting: European registry</li> <li>Sample size: N=36, of which 5 DT</li> <li>Duration: March</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Implant of Novacor</li> <li>Supported by the device &gt;1 year</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age 55 (18±67)</li> <li>Body surface area 1.94</li> </ul>	Novacor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall freedom from systemic or serious infections such as endocarditis: <ul style="list-style-type: none"> <li>at 1 year 75%</li> <li>at 1.5 years 67%</li> <li>at 2 years 58%</li> </ul> </li> </ul>	Median duration of LVAS support: 1.49 (1.03±4.10)	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Results not reported in sufficient detail to confidently extract data</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	1993-July 1999	(1.64±2.32) m <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Males 89%</li> <li>• Aetiology ischemic 25%, idiopathic cardiomyopathy 72%, myocarditis 3%</li> </ul>				
Maclver 2009 <sup>157</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: single university centre, Canada</li> <li>• Sample size: N=24, of which 5 DT</li> <li>• Duration: October 2001-December 2006</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAVD implant</li> <li>• NYHA class IV heart failure</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age 44 ±14.3 (range 21-67)</li> <li>• Males 87%</li> <li>• Ischaemic aetiology 25%</li> <li>• Dilated aetiology 62%</li> </ul>	HeartMate XVE, Novacor, HeartMate II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discharged home: 71%</li> <li>• Outpatient complications: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Driveline or pocket infection N=5</li> <li>○ CVA N=1</li> <li>○ Subarachnoid haemorrhage N=1</li> <li>○ Non-pump failure N=4</li> <li>○ Pump failure N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Average support time 141±153 days</li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Well described outcome definitions</li> </ul>
Osaki 2008 <sup>158</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohort</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: single centre, US</li> <li>• Sample size: N=107, of which 7 DT</li> <li>• Duration: June 1990-August 2006</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implant LVAD</li> <li>• Variable inclusion criteria</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean age 51.0 ± 12.8 years</li> <li>• Males 81%</li> <li>• Ischemic cardiomyopathy 34-41%</li> </ul> <p>early period : 1990-1996  mid period : 1997-2003  late period : 2003-2006</p>	HeartMate IP HeartMate VE 2 HeartMate XVE HeartMate II Thoratec Thoratec IVAD DeBakey Abiomed BVS. Medtronic Bio-Medicus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival rates at 1 month: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early 85.4%</li> <li>○ Mid 70.4%</li> <li>○ Late 100%</li> </ul> </li> <li>• Survival at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early 48.7%</li> <li>○ Mid 66.2%</li> <li>○ Late 87.2%</li> <li>○ (p=0.007)</li> </ul> </li> <li>• Predictors of survival (multivariate analysis) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early period (HR 6.3, 95%CI 2.46-16.12, p&lt;0.001)</li> <li>○ Mid period (HR 4.7,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reoperation within 7 days: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early: 11%</li> <li>○ Mid: 29%</li> <li>○ Late: 5%</li> <li>○ (p=0.021)</li> </ul> </li> <li>• Major bleeding: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early: 44%</li> <li>○ Mid: 58%</li> <li>○ Late: 26%</li> <li>○ (p=0.025)</li> </ul> </li> <li>• Major infection: not different among groups (p=0.093)</li> <li>• Sepsis <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early: 44%</li> </ul> </li> </ul>	Level of evidence: C

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				<p>95%CI 1.71-12.95, p&lt;0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVEF (HR 1.0, 95%CI 1.01-1.06, p&lt;0.004),</li> <li>○ Pre-op haemodialysis (HR 2.6, 95%CI 1.11-5.91, p&lt;0.028)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mid: 23%</li> <li>○ Late: 13%</li> <li>○ (p=0.01)</li> </ul> <p>• Respiratory failure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Early: 32%</li> <li>○ Mid: 44%</li> <li>○ Late: 8%</li> <li>○ (p=0.002)</li> </ul> <p>• RHF: no statistically significant differences (p=0.19)</p>	
Pagani 2006 <sup>159</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated (but some authors have relations with Thoratec)</li> <li>• Setting: 4 centres, US</li> <li>• Sample size: N=245</li> <li>• Duration: 9/1998-5/2004</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implantation of HeartMate device</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age : 55 vs. 54 years</li> <li>• Male: 79% vs. 88%</li> <li>• BTT: 82% vs. 82%</li> </ul>	HeartMate VE (N=147) and XVE (N=98) (268 devices)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major device malfunctions: N=36 vs. N=6 (p=0.0003)</li> <li>• Number of major device malfunctions per patient-year of support for inflow valve dysfunction, bearing wear and other failures for the VE and XVE were 0.2 vs. 0.04 (p=0.006), 0.16 vs. 0.01 (p=0.005), and 0.06 vs. 0.04 (NS) respectively</li> <li>• Freedom from death as a result of major device malfunction at 1 year: 97% vs. 98% (p=0.698)</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No separate analysis for destination therapy patients</li> </ul>
Rose 2005 <sup>160</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series</li> <li>• Funding: not stated</li> <li>• Setting: single centre, US</li> <li>• Sample size: N=21 autopsy</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autopsy of patient with VAD</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autopsy patients, N=21 : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mean age 55 years</li> </ul> </li> </ul>	HeartMate Thoratec BVAD Thoratec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autopsy patients, N=21: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acquired aortic valve stenosis: N=3</li> <li>○ Acquired supra-aortic stenosis: N=1</li> <li>○ Functional device failure: N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autopsy patients, N=21: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mean implant duration: 125.7 days (range 1–1095, SD 253.6).</li> </ul> </li> <li>• Biopsies and explanted hearts, N=24</li> </ul>	<p>Level of evidence C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear if consecutive series</li> </ul>

Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
	<p>patients, N=25 biopsies and explanted hearts</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duration: 1990-August 2003</li> </ul>	<p>(range 10–73)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 women and 11 men</li> <li>Ischemic heart disease in 16 patients</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsies and explanted hearts, N=24 <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age 53 years (range 36–68; SD 8.6)</li> <li>Ischemic heart disease in 16 patients</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsies and explanted hearts, N=24 <ul style="list-style-type: none"> <li>Acquired aortic stenosis: N=5</li> <li>Total thrombotic occlusion of the outflow tract below the prosthesis: N=1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean implant duration 177.8 days (range 7–593; SD151.1)</li> </ul>	
Vitali 2004 <sup>161</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case series</li> <li>Funding:</li> <li>Setting: single centre, Italy</li> <li>Sample size: N=80, of which 2 DT</li> <li>Duration: 1988-May 2003</li> </ul>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute deterioration of heart function or rapid deterioration of chronic heart failure with end-organ dysfunction.</li> </ul> <p>Group characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic dilated cardiomyopathy : 62.5%, ischemic heart disease 23.8%</li> </ul>	<p>Thoratec LVAD, Abiomed BVS. 5000, Novacor LVAS, Medos LVAD, DeBakey VAD, ImpellaRecover</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortality during assistance: 25% (N=20) <ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple organ failure: N=11</li> <li>Major neurologic complications : N=6</li> <li>Intractable ventricular arrhythmia in severe right ventricular failure: N=1</li> <li>Sepsis: N=1</li> <li>Acute ascending aortic dissection: N=1</li> </ul> </li> <li>Adverse events <ul style="list-style-type: none"> <li>Surgical reexploration for haemostasis in the mediastinum: N=11</li> <li>Surgical haemostasis in the abdominal pocket: N=5</li> <li>Major neurologic complications, (deficits that were permanent or persistent for more than 24 hours): N=8</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean duration of LVAD support: 77 ±150 days (range 1 day – 38 months)</li> </ul>	Level of evidence C



Study ID	Methodology	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcomes	Results secondary outcomes	Critical appraisal
				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVAD thrombosis: N=2,</li> <li>○ Septic complications: N=3</li> <li>○ Pocket infection: N=3</li> <li>○ Severe right ventricular failure: N=1</li> </ul>		
Schaffer 2011 <sup>162</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case series, retrospective</li> <li>• Funding: supported in part by a Ruth L. Kirschstein National Research Service Award</li> <li>• Sample size: N=133, unclear how many DT</li> <li>• Duration: 2000-2009</li> </ul>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with LVAD implant</li> </ul> <p>Group characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 49.4 (SD 13.0)</li> <li>• 75% male</li> <li>• BTT 69.9%</li> <li>• Mean INTERMACS level 2.47 (SD 1.13)</li> </ul>	HeartMate II HeartMate XVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis: 68% of patients</li> <li>• Predictors of all outcomes except severe sepsis (multivariable analyses): year of implant</li> <li>• Predictors of severe sepsis (multivariable analyses): age and SHFM score (=Seattle Heart Failure Model)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuous flow devices and patients with more recent implantation date: improved freedom from bacteraemia, sepsis, driveline, LVAD pocket-infecties and catheter related bloodstream infection</li> <li>• Continuous flow devices: improved freedom from sternal wound infections</li> <li>• More recent implantation date: improved freedom from severe sepsis and septic shock</li> <li>• Continuous flow devices: lower pre-operative risk, more recently implanted devices, longer duration of LVAD support and higher prevalence of automatic implantable cardioverter-defibrillators.</li> </ul>	<p>Level of evidence: C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecutive patient inclusion</li> <li>• Outcome measures well defined</li> </ul>

## APPENDIX 6. NIVEAU VAN BEWIJS VOLGENS GRADE EN EBRO

### NIVEAU VAN BEWIJS VOLGENS GRADE SYSTEEM

Tabel 65: Niveau van bewijs volgens het GRADE systeem

Bewijskracht	Studietype	Toelichting
Hoog	Gerandomiseerde studie (of SR van een gerandomiseerde studie)	Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de zekerheid van de effectschatting wijzigt
Matig		Het is waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting, en de effectschatting mogelijk zelf ook verandert
Laag	Observationele studie	Het is zeer waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en de effectschatting verandert
Zeer laag	Elk ander type	Elke effectschatting is zeer onzeker

Tabel 66: Criteria voor up- en downgraden volgens het GRADE systeem

Criteria die kwaliteit van bewijs doen DALEN (downgraden)	
Beperkingen in studiedesign  (-1) bij ernstige (-2) bij zeer ernstige beperking	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onvoldoende zekerheid over blinding bij toewijzing van interventie, blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars</li> <li>Grote mate van uitval (bijv. &gt;20%)</li> <li>Afwijken van 'intention to treat' - principe</li> <li>Vroegtijdig stoppen vanwege (on)gunstig resultaat bij tussenevaluatie</li> <li>Niet rapporteren van alle uitkomstmaten (vooral het weglaten van uitkomstmaten zonder effect)</li> </ul>
Inconsistentie  (-1) bij belangrijke (-2) bij zeer belangrijke inconsistentie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grote verschillen in schattingen (statistische heterogeniteit) van uitkomsten tussen onderzoeken wijzen op reële verschillen in het onderliggende behandelresultaat</li> <li>Beschreven heterogeniteit zonder dat hiervoor een verklaring is, vermindert de kwaliteit van het bewijs</li> <li>Er kan sprake zijn van klinische heterogeniteit als gevolg van o.a. verschillen in de interventies, patiënten of uitkomstmaten tussen studies</li> </ul>
Indirect bewijs  (-1) bij enkele (-2) bij majeure onzekerheid i.v.m. directheid	<ul style="list-style-type: none"> <li>Twee onderzoeken (A vs. placebo en B vs. placebo) leveren indirect bewijs van de grootte van het effect van A vs. B</li> <li>Populaties, interventies, de referentie waarmee wordt vergeleken of de uitkomsten waar het om gaat verschillen van de populaties, interventies, referenties of uitkomsten waar je een aanbeveling over wilt doen</li> </ul>

<p>Onnauwkeurigheid</p> <p>Onnauwkeurige of schaarse data:</p> <p>(-1) ernstig</p> <p>(-2) zeer ernstig</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeel hiervoor de grootte van de onderzochte populatie en het betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatting (uitkomstmaat)</li> <li>• Grote studies waaraan veel patiënten deelnemen leveren meestal een uitkomst met een klein betrouwbaarheidsinterval. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, des te preciezer benadert het resultaat de “werkelijkheid”</li> <li>• Beoordeel de waarden binnen het betrouwbaarheidsinterval op hun klinische wenselijkheid (benefit) of toelaatbaarheid (harm)</li> </ul>
<p>Publicatiebias</p> <p>(-1) bij grote</p> <p>(-2) bij zeer grote kans op publicatiebias</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indien publicatie van de studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, dan is er sprake van publicatiebias</li> </ul> <p>Voorbeeld: beperkt aantal onderzoeken ten gunste van interventie die allemaal gesponsord zijn door de industrie</p>
<b>Criteria die kwaliteit van bewijs doen STIJGEN (upgraden)</b>	
<p>Grootte effect</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groot effect of sterk bewijs van associatie (indien <math>RR &gt; 2,0</math> of <math>RR &lt; 0,5</math>) gebaseerd op consistent bewijs van <math>\geq 2</math> observationele onderzoeken zonder plausibele confounders (+1)</li> <li>• Zéér groot effect of zeer sterk bewijs van associatie (indien <math>RR &gt; 5,0</math> of <math>RR &lt; 0,2</math>) gebaseerd op direct bewijs zonder majeure bedreiging van de validiteit (+2)</li> </ul>
<p>Dosis-respons gradiënt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezig (+1)</li> </ul>
<p>Plausibele confounding</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confounder: factor gerelateerd aan te onderzoeken risicofactor én aan uitkomst. Hierdoor kan bestaand verband minder groot zijn dan het werkelijke verband of zelfs afwezig zijn</li> <li>• (Het omgekeerde kan ook: een verband dat in werkelijkheid afwezig is, kan worden gesuggereerd - maar dit is hier niet van toepassing)</li> <li>• Indien alle plausibele (mogelijke) confounders het aangetoond effect verminderd hebben (+1)</li> </ul>

## NIVEAU VAN BEWIJS VOLGENS EBRO SYSTEEM

Tabel 67: Niveau van bewijs volgens het EBRO systeem

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose</b>
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

## APPENDIX 7. LIJST VAN GEËXCLUDEERDE MEDISCHE STUDIES

Tabel 68: Exclusies uit eerste selectie

Eerste auteur	Referentie	Reden(en) voor exclusie
Alberta Heritage Foundation for Medical Research <sup>163</sup>	Implantable left ventricular assist devices, Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 1999	HTA rapport zonder kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies
Ambardekar AV <sup>164</sup>	Journal of cardiac failure 2010 16(4):327-31	ICD: verkeerde interventie
L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante <sup>165</sup>	Evaluation of ventricular assist as a bridge to heart transplant or as destination therapy: 4.	HTA rapport zonder kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies
Bedi M <sup>166</sup>	Am J Cardiol 2007 99(8):1151-1153	BTT populatie
Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center <sup>167</sup>	Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure, Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). TEC Assessment 2004 19(02): 35	Geen full-text
Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center <sup>168</sup>	Left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure, Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). TEC Assessment 2002 17(19): 13	Geen full-text
Clegg AJ <sup>82</sup>	Int J Technol Assess Health Care 2007 23(2):261-8	Zelfde rapport als Clegg 2005 <sup>34</sup>
Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques <sup>169</sup>	Mechanical heart assist devices - systematic review, expert panel, 2004	Geen HTA-rapport
Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques <sup>170</sup>	Mechanical circulatory assistance - systematic review, expert panel (update), 2007	Geen HTA-rapport
Cleland JG <sup>171</sup>	Eur J Heart Fail 2000 2(1):19-21	Narratieve review
Colafranceschi AS <sup>172</sup>	Arq Bras Cardiol 89(5):311-4	Geen bestemmingstherapie

Eerste auteur	Referentie	Reden(en) voor exclusie
Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante <sup>173</sup>	Implantable ventricular assistance devices: should they be used in Quebec? Montreal. CETS 2000-1 RE: 36	HTA rapport zonder kwaliteitsbeoordeling van de geïncorporeerde studies
Cournoyer K <sup>174</sup>	J Extra Corporeal Technol 2007 39(1): 49-52	BTT populatie
Deng MC <sup>175</sup>	Cardiol. Rev. 2002 19(4):28-32	Onduidelijke methodologie
Deng MC <sup>176</sup>	J Heart Lung Transplant 2003 22(6):653-62	Onmogelijk om de resultaten met LVAD apart te beoordelen
El-Banayosy A <sup>151</sup>	J Heart Lung Transplant 2001 20(1):53-58	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Foray A <sup>177</sup>	Circulation 1996 94(9 SUPPL.):II222-II226	BTT populatie; surrogaat uitkomsten
Frazier OH <sup>178</sup>	Tex. Heart Inst. J. 1998 25(4):265-71	BTT populatie
Gazzoli F <sup>179</sup>	Int J Artif Organs 2009 32(6):344-53	Geen bestemmingstherapie
Genovese EA <sup>152</sup>	Annals of Thoracic Surgery 2009 88(4):1162-1170	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Harding JD <sup>180</sup>	Circulation 2001 104(11):1241-7	Surrogaat uitkomsten
HAYES <sup>59</sup>	Ventricular assist devices, HAYES Inc 2005	Geen full-text
Hetzer R <sup>181</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2004 25(6):964-970	BTR populatie
Holman WL <sup>182</sup>	Annals of Thoracic Surgery 1999 68(2):711-6	BTT populatie
Holman WL <sup>183</sup>	Annals of Thoracic Surgery 1996 61(1):366-371	BTT populatie
Holman WL <sup>153</sup>	Ann Thorac Surg 2002 73(5):1489-93; discussion 1493-4	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Hubler S <sup>184</sup>	ASAIO Journal 2003 49(3):340-344	Technische beschrijving van database
Institute for Clinical Systems Improvement <sup>56</sup>	Left ventricular assist devices as permanent implants. 2002 Technology Assessment Report	Geen full-text meer beschikbaar
Joyce DL <sup>185</sup>	Journal of Surgical Research 2009 152(1):111-117	Irrelevante uitkomsten
Khan T <sup>186</sup>	J Heart Lung Transplant 1997 16(4):449-453	BTT populatie; surrogaat uitkomsten
Kuhne M <sup>154</sup>	American Journal of Cardiology 2010 105(3):378-82	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel

Eerste auteur	Referentie	Reden(en) voor exclusie
Lahpor J <sup>155</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2010 37(2):357-61	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Lam KMT <sup>187</sup>	J Am Soc Echocardiogr 2009 22(9):1055-1062	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Levy WC <sup>188</sup>	J Heart Lung Transplant 2009 28(3):231-6	Risico-stratificatiemodel voor patiënten met hartfalen
Loisance DY <sup>156</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2000 18(2):220-4	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Ma L <sup>189</sup>	Medical Science Monitor 2008 14(12):CR621-CR627	Irrelevante uitkomsten
MacIver J <sup>157</sup>	Canadian Journal of Cardiology 2009 25(11):e377-e381	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Mundy L <sup>190</sup>	Left ventricular assist devices for destination therapy, Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) 2004	Geen beschrijving van methodologie
Mundy L <sup>191</sup>	Thoratec heartmate (R) left ventricular assist device for patients with heart failure who are ineligible for heart transplantation. Horizon Scanning Prioritising Summary - Volume 2, Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) 2003	Geen beschrijving van methodologie
Osaki S <sup>158</sup>	Eur J Cardiothorac Surg 2008 34(2):281-8	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Pagani FD <sup>77</sup>	J Am Coll Cardiol 2009 54(4):312-21	BTT populatie
Pagani FD <sup>159</sup>	Ann Thorac Surg 2006 82(4):1413-8	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Peterzen B <sup>192</sup>	J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 14(4):438-43	BTT populatie
Pruijsten RV <sup>193</sup>	Netherlands Journal 2008 16(2):41-46	BTT populatie; surrogaat uitkomsten
Radovancevic B <sup>194</sup>	Eur. Surg. Acta Chir. Austriaca 2004 36(4):213-216	Narratieve review
Rose AG <sup>160</sup>	Cardiovascular Pathology 2005 14(1):19-23	Onmogelijk om de resultaten van bestemmingstherapie apart te beoordelen: zie aparte evidence tabel
Samuels L <sup>195</sup>	J Thorac Cardiovasc Surg 2004 128(4):643-5	Totaal artificieel hart
Schlensak C <sup>196</sup>	Thorac Cardiovasc Surg 2010 58(2):	Onvoldoende detail van resultaten

Eerste auteur	Referentie	Reden(en) voor exclusie
Sharples L <sup>197</sup>	NIHR Health Technology Assessment programme 2006 10(48):1-138	Niet over bestemmingstherapie
Slaughter MS <sup>198</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(4 Suppl):S1-39	Narratieve review
Stevenson LW <sup>199</sup>	J Heart Lung Transplant 2009 28(6):535-541	Resultaten worden niet gepresenteerd.
Sun BC <sup>200</sup>	Annals of Thoracic Surgery 1999 68(2):688-694	Subset van patiënten opgenomen in de REMATCH studie
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care <sup>201</sup>	Cardiac pumps in treating chronic heart failure - early assessment briefs (ALERT), Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2002	HTA-rapport, enkel Engelse samenvatting
TEC <sup>202</sup>	TEC Bull (Online) 2002 19(3):28-30	Geen full-text
TEC <sup>203</sup>	TEC Bull (Online) 2003 20(3):33-4	Geen full-text
Topkara VK <sup>204</sup>	J Heart Lung Transplant 2005 24(12):2048-2053	BTT populatie
Vitali E <sup>161</sup>	Transplantation Proceedings 2004 36(3):620-622	BTT populatie
Wagner FD <sup>205</sup>	Exp. Biol. Med. 2006 231(6):861-864	Irrelevante uitkomsten
Westaby S <sup>206</sup>	Lancet 2000 356(9233):900-903	Case report over experimentele techniek, geen safety informatie
Westaby S <sup>23</sup>	Circulation 2002 105(22):2588-91	Duplicaat van Westaby 2002 <sup>24</sup>
Yager JEE <sup>207</sup>	Am Heart J 2004 148(2):252-3	Commentaar op de REMATCH studie



Tabel 69: Exclusies uit aanvullende selectie

Eerste auteur	Referentie	Reden(en) voor exclusie
Ambardekar AV <sup>208</sup>	J. Heart Lung Transplant. 2010 29(7):771-776	Focus van de studie is ICD
Ambardekar AV <sup>164</sup>	J Card Fail 2010 16(4):327-31	Focus van de studie is ICD
Coyle LA <sup>30</sup>	Artif Organs 2010 34(2):93-7	Reeds geïnccludeerd
Gardiwal A <sup>209</sup>	Int J Artif Organs 2010 33(12):851-5	Geen full-text
Gorodeski EZ <sup>210</sup>	Circ 2010 3(6):706-14	Niet over bestemmingstherapie
HAYES <sup>60</sup>	2010	Geen full-text
Kukucka M <sup>211</sup>	J Heart Lung Transplant 2011 30(1):64-9	Case report over Impella
Lainez R <sup>212</sup>	Ochsner J. 2010 10(4):241-244	Geen aparte resultaten voor bestemmingstherapie
Oswald H <sup>213</sup>	Eur J Heart Fail 2010 12(6):593-9	Geen aparte resultaten voor bestemmingstherapie
Pak S-W <sup>214</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(10):1172-6	Geen aparte resultaten voor bestemmingstherapie
Rose EA <sup>215</sup>	N Engl J Med 2001 345(20):1435-43	Reeds geïnccludeerd
Schweiger M <sup>216</sup>	ASAIO J 2010 56(5):457-9	BTT populatie
Tigges-Limmer K <sup>217</sup>	J Heart Lung Transplant 2010 29(6):692-4	Reeds geïnccludeerd

## APPENDIX 8. ZOEKSTRATEGIE ECONOMISCHE EVALUATIES

### HTA AGENTSCHAPPEN

In juni-juli 2010 werden de websites van verschillende HTA agentschappen en verschillende elektronische databanken doorzocht (Medline, EMBASE, CRD [HTA & NHS EED], CDSR [Technology Assessments & Economic Evaluations]). De websites van de INAHTA leden (Tabel 70) en NICE werden geraadpleegd om relevante rapporten te identificeren.

Tabel 70: Lijst van INAHTA leden

AETMIS	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	Canada
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Spain
AETSA	Andalusian Agency for Health Technology Assessment	Spain
AGENAS	L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali - The Agency for Regional Healthcare	Italy
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	USA
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment	Australia
AHTAPol	Agency for Health Technology Assessment in Poland	Poland
ASERNIP-S	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical	Australia
AVALIA-T	Galician Agency for Health Technology Assessment	Spain
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Canada
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	Spain
CDE	Center for Drug Evaluation	Taiwan, Republic of China
CEDIT	Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	France
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Reforma	Mexico
CNHTA <sup>a</sup>	Committee for New Health Technology Aseessment	Korea
CRD <sup>b</sup>	Centre for Reviews and Dissemination	United Kingdom
CVZ	College voor Zorgverzekeringen	The Netherlands
DACEHTA	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	Denmark
DAHTA @DIMDI	German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	Germany
DECIT-CGATS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia	Brazil
DSI	Danish Institute for Health Services Research	Denmark

ETESA	Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile	Chile
FinOHTA	Finnish Office for Health Care Technology Assessment	Finland
GOG	GÖG - Gesundheit Österreich GmbH	Austria
GR	Gezondheidsraad	The Netherlands
HAS	Haute Autorité de Santé	France
HIQA	Health Information and Quality Authority	Ireland
HITAP	Health Intervention and Technology Assessment Program	Thailand
HSAC	Health Services Assessment Collaboration	New Zealand
ICTAHC	Israel Center for Technology Assessment in Health Care	Israel
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	Argentina
IHE	Institute of Health Economics	Canada
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment	International
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	Germany
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre	Belgium
LBI of HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technonoly Assessment	Austria
MaHTAS	Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia	Malaysia
MAS	Medical Advisory Secretariat	Canada
MSAC	Medicare Services Advisory Committee	Australia
MTU-SFOPH	Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health	Switzerland
NCCHTA <sup>c</sup>	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment	United Kingdom
NETSCC <sup>c</sup>	NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	United Kingdom
NHS QIS	Quality Improvement Scotland	United Kingdom
NHSC	National Horizon Scanning Center	United Kingdom
NOKC	Norwegian Knowledge Centre for Health Services	Norway
OSTEBA	Basque Office for Health Technology Assessment	Spain
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	Sweden
UETS	Unidad de evaluación Tecnologías Santarias	Spain
UVT	HTA Unit in A.Gemelli University Hospital	Italy
VASPVT	State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania	Lithuania
VATAP	VA Technology Assessment Program	USA
ZonMw	The Medical and Health Research Council of The Netherlands	The Netherlands

De websites werden doorzocht door gebruik te maken van de vrije zoekterm “assist device”. Indien het aantal hits pragmatisch gezien te groot was werd de term “ventricular assist device” gebruikt. Dit laatste was het geval voor AHRQ, AHTA, ASERNIP-S, CADTH, MAS, NCCHTA – NETSCC, VATAP, en NICE.

a: de website van CNHTA was niet toegankelijk tijdens de periode dat de search werd uitgevoerd. b: zie meer gedetailleerde zoekstrategie voor de CRD databank in Tabel 72. c: NCCHTA en NETSCC delen dezelfde website [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk).

De HTA websites en databanken leverden een groot aantal rapporten op (Tabel 71) die niet op basis van titel en abstract (indien aanwezig) uitgesloten konden worden. De “full text” werd beoordeeld om na te gaan of deze HTAs in aanmerking komen voor de respectievelijke onderdelen van dit HTA rapport (i.e. voor het hoofdstuk rond effectiviteit en/of het economische hoofdstuk).

**Tabel 71: Overzicht van geïdentificeerde HTA rapporten die voor “full text” evaluatie in aanmerking komen.**

AETMIS - CETS	Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante (CETS). Implantable ventricular assistance devices: should they be used in Quebec? Review. Montreal: 2000. CETS 2000-1 RE <sup>173</sup>
AHTA	Mundy L, Hodgkinson B, Merlin T, Braunack-Mayer A, Hiller JE. Left ventricular assist devices for destination therapy. Report. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA); 2004. <sup>190</sup>
AHTA	Mundy L, Merlin T. Thoratec heartmate (R) left ventricular assist device for patients with heart failure who are ineligible for heart transplantation. Horizon Scanning Prioritising Summary - Volume 2. Report. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA); 2003. <sup>191</sup>
ANAES	L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES). Evaluation of ventricular assist as a bridge to heart transplant or as destination therapy. Review. 2001. <sup>165</sup>
ASERNIP-S	ASERNIP-S. Implantable Total Artificial Hearts. December 2002. Procedure Brief <sup>218</sup>
ASERNIP-S	ASERNIP-S. CardioWest Total Artificial Heart. September 2005. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary <sup>219</sup>
ASERNIP-S	ASERNIP-S. TandemHeart® Percutaneous Ventricular Assist Device. September 2006. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summaries <sup>220</sup>
ASERNIP-S	ASERNIP-S. TandemHeart® Percutaneous Ventricular Assist Device. (Updated) October 2007. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary <sup>221</sup>
ASERNIP-S	ASERNIP-S. HeartMate II® left ventricular assist device. August 2008. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary <sup>222</sup>
BCBS	Samson D, Aronson N, Ziegler KM, Bonnell CJ, Gere MA.. Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Report. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2004. TEC Assessment 19(02) <sup>57</sup>
CADTH	Clark M, Wright M. Permanent Long-term Use of Ventricular Assistive Devices for Adult Patients Not Eligible for Heart Transplant: Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. <sup>223</sup>

CEDIT	Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Mechanical heart assist devices - systematic review, expert panel. Report. 2004. <sup>169</sup>
CEDIT	Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Mechanical circulatory assistance - systematic review, expert panel (update). 2007. <sup>170</sup>
CVZ	Adang E, Groenewoud H, van Hees F, Krabbe P, van der Wilt G. Invoering van kunst- en steunhart als bestemmingstherapie voor patiënten met eindstadium hartfalen: Gevolgen voor ziektelast en kosten van behandeling. 2006. <sup>80</sup>
DAHTA @DIMDI	Angermayr L, Velasco GM, Busse R. Ventricular assist devices for heart failure. German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA@DIMDI); 2007. <sup>53</sup>
DSI	Petersen L, Juhl H, Danneskiold-Samsøe B, Nielsen M, Lodahl S. Sundheds- og plejeudgifter til ældre: Scenarier for fremtiden. Danish Institute for Health Services Research (DSI); 2005. <sup>224</sup>
HAS	Grenouilleau A, Schapiro E, Quentin F, Poullié A. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2008. <sup>54</sup>
HAYES	Impella Recover LP 2.5 percutaneous ventricular assist device (Abiomed Inc.). Report. HAYES Inc; 2008. Healthcare Technology Brief Publication <sup>58</sup>
HAYES	Hayes, Inc. Ventricular assist devices. Review. HAYES Inc.; 2005. <sup>59</sup>
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Left ventricular assist devices as permanent implants. Review. 2002. Technology Assessment Report <sup>56</sup>
IHE	Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Implantable left ventricular assist devices. Report. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 1999. <sup>163</sup>
MAS	Medical Advisory Secretariat (MAS). Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. Systematic review. 2004. Volume 4, Number 3 <sup>55</sup>
MSAC	Medical Services Advisory Committee (MSAC). Paediatric Heart Transplantation: Review of Nationally Funded Centre Status. 2008. <sup>225</sup>
MUHC	Esfandiari S, Erickson L, McGregor M. The Impella percutaneous ventricular assist device. Report. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2009. Report #37 <sup>226</sup>
NCCHTA - NETSCC	Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2005. 9 (45) <sup>34</sup>
NCCHTA - NETSCC	Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, et al. Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2006. 10 (48) <sup>197</sup>
NOKC	Arentz-Hansen H, Graff B, Jeppesen E, Hamidi V. Implanterbar hjertepumpe (LVAD) ved avansert hjertesvikt. Norwegian Knowledge Centre for Health Services (NOKC); 2008. <sup>227</sup>

SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Cardiac pumps in treating chronic heart failure - early assessment briefs (ALERT). Report. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); 2001. <sup>201</sup>
WIHRD	Development and Evaluation Committee (DEC). Left ventricular assist devices (LVADs) for end stage heart failure. Review. Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD); 1999. DEC Report No. 103 <sup>228</sup>

Rapporten waarbij we uit de titel konden afleiden dat het onderwerp niet zou voldoen aan onze inclusiecriteria (bv. LVAD als overbruggingstherapie) werden niet opgenomen in deze lijst.

Voor het ICSI rapport<sup>56</sup> werd het instituut gecontacteerd. De contactpersoon liet weten dat het rapport niet meer te verkrijgen is. De rapporten van HAYES en Blue Cross Blue Shield (BCBS) werden opgevraagd maar zijn enkel tegen relatief hoge betaling te bekomen.

De volgende tabellen geven een overzicht van de zoekstrategie en resultaten van de elektronische databanken.

## CRD DATABANK

Tabel 72: zoekstrategie CRD databank

<b>Datum</b>	3 juni 2010
<b>Databank</b>	Centre for Reviews and Dissemination (CRD) - HTA - NHS EED
<b>Zoekstrategie</b>	MeSH Heart-Assist Devices EXPLODE
<b>Resultaat</b>	28 referenties in de HTA databank
	33 referenties in de NHS EED databank

## COCHRANE LIBRARY

Tabel 73: zoekstrategie Cochrane Library databank

<b>Datum</b>	3 juni 2010
<b>Databank</b>	Cochrane Library - HTA - NHS EED
<b>Zoekstrategie</b>	MeSH descriptor Heart-Assist Devices explode all trees
<b>Resultaat</b>	27 referenties in de Technology Assessments databank
	33 referenties in de Economic Evaluations databank
<b>Opmerking</b>	Deze referenties werden allemaal reeds geïdentificeerd in de CRD databank.

## MEDLINE (OVID)

Tabel 74: zoekstrategie Medline (OVID) databank (deel 1)

Datum	21 juli 2010	
Databank	Medline (OVID) 1996 tot juli, week 1, 2010	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	economics/	5368
2	exp "Costs and Cost Analysis"/	89687
3	"Value of Life"/ec [Economics]	194
4	Economics, Dental/	152
5	exp Economics, Hospital/	8136
6	Economics, Medical/	1535
7	Economics, Nursing/	456
8	Economics, Pharmaceutical/	1754
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	99407
10	(econom\$ or cost\$ or pric\$ or pharmacoeconomic\$).tw.	236067
11	(expenditure\$ not energy).tw.	8543
12	(value adj1 money).tw.	8
13	budget\$.tw.	8304
14	10 or 11 or 12 or 13	244271
15	9 or 14	284110
16	letter.pt.	377192
17	editorial.pt.	177833
18	historical article.pt.	97115
19	16 or 17 or 18	644083
20	15 not 19	269214
21	Animals/	2039683
22	human/	5549364
23	21 not (21 and 22)	1347751
24	20 not 23	246850
25	(metabolic adj cost).ti,ab,sh.	369
26	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab,sh.	1158
27	24 not (25 or 26)	245699
28	exp Heart-Assist Devices/	4517
29	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or	1420

	HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart).mp.	
30	28 or 29	4844
31	27 and 30	203
<b>Resultaat</b>	203 referenties werden geïdentificeerd	
<b>Opmerking</b>	Het apparaat met als naam "VERSUS" werd uit de zoekstrategie verwijderd. Aangezien de zoekmotor niet hoofdlettergevoelig is werd ook het algemeen woord "versus" opgezocht. Dit resulteerde in een totaal van 10950 referenties (ipv 203). Vanuit pragmatisch standpunt is het wenselijk de verdere selectie uit te voeren met de 203 geïdentificeerde referenties.	

Tabel 75: zoekstrategie Medline (OVID) databank (deel 2)

<b>Datum</b>	21 juli 2010	
<b>Databank</b>	Medline (OVID) in process citations	
<b>Zoekstrategie</b>	Zoektermen	Aantal hits
1	cost\$.mp.	13916
2	economic\$.mp.	6141
3	budget\$.mp.	1134
4	expenditure\$.mp.	1052
5	1 or 2 or 3 or 4	20186
6	((((vad or vads) and (heart or cardiac)) or (lvas\$ or lvad\$) or ((ventric\$ adj3 assist\$) and (left or heart or cardiac)) or (ventric\$ adj3 support system\$) or (assist\$ adj device\$ adj (ventric\$ or heart or cardiac))).mp.	186
7	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart).mp.	67
8	6 or 7	216
9	5 and 8	6
<b>Resultaat</b>	6 referenties werden geïdentificeerd	



## EMBASE

Tabel 76: zoekstrategie EMBASE databank

Datum	17 juli 2010	
Databank	EMBASE	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	'socioeconomics'/exp	123676
2	'cost benefit analysis'/exp	52610
3	'cost effectiveness analysis'/exp	67045
4	'cost of illness'/exp	10321
5	'cost control'/exp	36091
6	'economic aspect'/exp	860748
7	'financial management'/exp	224848
8	'health care cost'/exp	150633
9	'health care financing'/exp	10010
10	'health economics'/exp	468784
11	'hospital cost'/exp	19742
12	finance'/exp OR 'funding'/exp OR fiscal OR financial	265564
13	'cost minimization analysis'/exp	1716
14	cost*:de,cl,ab,ti	468326
15	estimate*:de,cl,ab,ti	471326
16	variable*:de,cl,ab,ti	445652
17	unit:de,cl,ab,ti	292545
18	#14' NEAR/1 '#15' OR '#15' NEAR/1 '#14'	69186
19	#14' NEAR/1 '#16' OR '#16' NEAR/1 '#14'	171604
20	#14' NEAR/1 '#17' OR '#17' NEAR/1 '#14'	32286
21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #18 OR #19 OR #20	1140493
22	heart assist device'/exp	4627
23	#21 AND #22	321
24	heartmate OR heartware OR heartassist* OR jarvik OR 'ab-180 ivad' OR abiomed OR lionheart OR axipump OR 'berlin heart' OR 'berlin incor' OR 'bp 80' OR 'cora valveless pulsatile pump' OR coraide OR delastream OR 'heart quest' OR heartquest OR hemopump OR 'micromed debakey' OR 'baylor/nasa' OR 'nippon-zeon' OR novacor OR 'pierce-donachy' OR 'rotodynamic pump' OR 'sun medical/ waseda/pittsburgh' OR evaheart OR duraheart OR thoratec OR toyobo OR ventrassist OR heartsaver OR abiocor OR akutsu OR biomedicus OR 'gyro pump' OR impella OR levitronix OR liotta OR medos OR 'bio-pump' OR 'model-7 alvad' OR tandemheart	7544
25	#21 AND #24	277

26	#23 OR #25	505
<b>Resultaat</b>	505 referenties werden geïdentificeerd	

## ALGEMEEN RESULTAAT ECONOMISCHE ZOEKSTRATEGIE

Een totaal van 835 referenties werd geïdentificeerd (Tabel 77). Na het verwijderen van 169 eerder geïdentificeerde referenties bleven er 666 artikelen over voor verdere selectie.

Tabel 77: Resultaat van de zoekstrategie in de elektronische databanken

Databank	Geïdentificeerde referenties
Centre for Reviews and Dissemination (HTA)	28
Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED)	33
Cochrane Library (HTA)	27
Cochrane Library (NHS EED)	33
Medline (OVID) 1996 tot juli, week 1, 2010	203
Medline (OVID) in process citations	6
EMBASE	505
<b>Totaal (inclusief dubbele referenties)</b>	<b>835 referenties</b>
Aantal identieke referenties	169
<b>Totaal (exclusief dubbele referenties)</b>	<b>666 referenties</b>

## APPENDIX 9. CLASSIFICATIE ECONOMISCHE STUDIES

We spreken van een volwaardige economische evaluatie indien een interventie wordt vergeleken met een andere interventie en waarbij zowel kosten als effecten in rekening worden gebracht.

Tabel 78. Classificatie van economische studies.

		Zijn zowel kosten (input) als gevolgen (output) onderzocht?		
		Nee		Ja
		Enkel gevolgen worden onderzocht	Enkel kosten worden onderzocht	
Is er een vergelijking van (ten minste) twee alternatieven?	Nee	Partiële evaluatie		Partiële evaluatie
		Omschrijving gevolgen	Omschrijving kosten	Kostenimpactstudie
	Ja	Partiële evaluatie		Volwaardige economische evaluatie
		Analyse ivm werkzaamheid of doeltreffendheid	Vergelijking van kosten	Kostenminimalisatieanalyse Kosteneffectiviteitanalyse Kostenutiliteitanalyse Kosten-batenanalyse

Op basis van Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, editor.; 2005.

## APPENDIX 10. EXTRACTIETABEL ECONOMISCHE LITERATUUR

Tabel 79. Gestructureerde 'data extractie tabel'.

1	Referentie (inclusief alle auteurs)
2	Belangenconflict en/of studiefinanciering
3	Land
4	Onderzoeksvraag
5	Analytische techniek (vb: kosteneffectiviteitsanalyse, kostenutiliteitsanalyse, enz.)
6	Design (vb: Markov model, beslissingsmodel, enz.)
7	Populatie
8	Interventie
9	Comparator
10	Tijdshorizon
11	Disconteringsvoet voor zowel kosten als effecten
12	Perspectief
13	Kosten
	- Welke items
	- Meten van gebruik
	- Waardering van gebruikte middelen
	- Data bronnen voor kosten
	- Munteenheid en jaar van kosten
	- Andere aspecten...
14	Uitkomsten
	- Welke eindpunten en/of gezondheidstoestanden
	- Waardering gezondheidstoestanden
	- Behandelingseffect en extrapolaties
	- Waardering utiliteit (levenskwaliteit)
	- Data bronnen voor uitkomsten
	- Andere aspecten ...

15	Onzekerheid
	- Scenario analyse
	- Sensitiviteitanalyse (univariate sensitiviteitsanalyses, probabilistische sensitiviteitsanalyses, enz.): welke variabelen opgenomen, omringende onzekerheid, aangebrachte verdeling, bronnen, en andere aspecten.
16	Assumpties
17	Resultaten
	- Kosteneffectiviteit en/of kostenutiliteit (referentiescenario)
	- Scenario analyses
	- Sensitiviteitsanalyses
	- Andere aspecten ...
18	Conclusies van de auteurs
19	Opmerkingen (vb. beperkingen van de studie)

## APPENDIX 11. ZOEKSTRATEGIE QOL LVAD (INDEX INSTRUMENTEN)

In januari 2011 werd een zoekstrategie uitgevoerd voor het identificeren van studies die de levenskwaliteit meten bij patiënten met een LVAD. In het medisch literatuuroverzicht werd QoL reeds als eindpunt opgenomen in de bespreking. Een aparte zoekstrategie naar het gebruik van generische index instrumenten die utiliteiten opleveren (EQ-5D, SF-6D, HUI (Health-Utility Index) en QWB (quality of well-being)) werd uitgevoerd voor het ondersteunen van de economische evaluatie. De zoekstrategie werd geupdate op 12 maart 2011. De gebruikte zoektermen en resultaten zijn weergegeven in Tabel 80 - Tabel 82.

### MEDLINE (OVID)

Tabel 80: QoL zoekstrategie Medline (OVID) databank (deel 1)

Datum	12 maart 2011	
Databank	Medline (OVID) 1996 tot maart, week 1, 2011	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	exp Heart-Assist Devices/	4831
2	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart).mp.	1507
3	(sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).ti,ab.	466
4	(euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d or EQ-5D).ti,ab.	2013
5	(hui or hui1 or hui2 or hui3).ti,ab.	506
6	('quality of well being' or 'quality of wellbeing' or 'qwb').ti,ab.	219
7	('standard gamble' or 'SG' or 'time trade off' or 'time tradeoff' or 'TTO').ti,ab.	3678
8	1 or 2	5170
9	3 or 4 or 5 or 6 or 7	6566
10	8 and 9	<b>3</b>
Resultaat	3 referenties werden geïdentificeerd	

Tabel 81: QoL zoekstrategie Medline (OVID) databank (deel 2)

Datum	12 maart 2011	
Databank	Medline (OVID) in process citations	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	((v\$ or vads) and (heart or cardiac)) or (lvas\$ or lvad\$) or ((ventric\$ adj3 assist\$) and (left or heart or cardiac)) or (ventric\$ adj3 support system\$) or (assist\$ adj device\$ adj (ventric\$ or heart or cardiac)).mp.	222
2	(HeartMate or HeartWare or HeartAssist\$ or Jarvik or "AB-180 iVAD" or Abiomed or LionHeart or AxiPump or "Berlin Heart" or "Berlin Incor" or BP-80 or "Cora valveless pulsatile pump" or CorAide or DeltaStream or "Gyro pump" or "Heart Quest" or Heartquest or Hemopump or Medos or "MicroMed DeBakey" or "Baylor/NASA" or "Nippon-Zeon" or Novacor or "Pierce-Donachy" or "Rotodynamic pump" or "Sun Medical/ Waseda/Pittsburgh" or Evaheart or DuraHeart or Thoratec or Toyobo or Ventrassist or HeartSaver or AbioCor or Akutsu or Biomedicus or "Gyro pump" or Impella or Levitronix or Liotta or Medos or "Bio-Pump" or "Model-7 ALVAD" or TandemHeart).mp.	78
3	(sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).ti,ab.	279
4	(euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d or EQ-5D).ti,ab.	159
5	(hui or hui1 or hui2 or hui3).ti,ab.	48
6	('quality of well being' or 'quality of wellbeing' or 'qwb').ti,ab.	14
7	('standard gamble' or 'SG' or 'time trade off' or 'time tradeoff' or 'TTO').ti,ab.	329
8	1 or 2	258
9	3 or 4 or 5 or 6 or 7	809
10	8 and 9	<b>0</b>
Resultaat	Er werden geen referenties geïdentificeerd	

## EMBASE

Tabel 82: QoL zoekstrategie EMBASE databank

Datum	12 maart 2011	
Databank	EMBASE	
Zoekstrategie	Zoektermen	Aantal hits
1	'heart assist device'/exp	5,063
2	heartmate OR heartware OR heartassist* OR jarvik OR 'ab-180 ivad' OR abiomed OR lionheart OR axipump OR 'berlin heart' OR 'berlin incor' OR 'bp 80' OR 'cora valveless pulsatile pump' OR coraide OR delastream OR 'heart quest' OR heartquest OR hemopump OR 'micromed debakey' OR 'baylor/nasa' OR 'nippon-zeon' OR novacor OR 'pierce-donachy' OR 'rotodynamic pump' OR 'sun medical/ waseda/pittsburgh' OR evaheart OR duraheart OR thoratec OR toyobo OR ventrassist OR heartsaver OR abiocor OR akutsu OR biomedicus OR 'gyro pump' OR impella OR levitronix OR liotta OR medos OR 'bio-pump' OR 'model-7 alvad' OR tandemheart	8,029
3	'sf6':ab,ti OR 'sf 6':ab,ti OR 'short form 6':ab,ti OR 'shortform 6':ab,ti OR 'sf six':ab,ti OR 'sfsix':ab,ti OR 'shortform six':ab,ti OR 'short form six':ab,ti	1,296
4	'euroqol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR 'eq-5d':ab,ti	2,989
5	hui':ab,ti OR 'hui1':ab,ti OR 'hui2':ab,ti OR 'hui3':ab,ti	1,614
6	'quality of well being':ab,ti OR 'quality of wellbeing':ab,ti OR 'qwb':ab,ti	287
7	'standard gamble':ab,ti OR 'sg':ab,ti OR 'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti	6,226
8	#1 OR #2	11,476
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	12,003
10	#8 AND #9	<b>7</b>
Resultaat	7 referenties werden geïdentificeerd	



## 11 REFERENCES

1. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure.[Summary for patients in *J Card Fail.* 2002 Apr;8(2):59-60; PMID: 12016626]. [Summary for patients in *J Card Fail.* 2002 Apr;8(2):61-2; PMID: 12016627]. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
2. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241-51.
3. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, et al. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: Lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(6):2123-30.
4. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The rematch trial: Rationale, design, and end points. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67(3):723-30.
5. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival.[Erratum appears in *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jun;129(6):1464]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):9-17.
6. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, et al. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation.* 2004;110(8):975-81.
7. Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkühl HB, Dandel M, Siniawski H, et al. Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: A single-center experience. *J. Lung Transplant.* 2010;29(1):61-5.
8. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(8):827-33.
9. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PGM, Vigano M, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Effect of patient selection on outcome. *Circulation.* 2001;103(2):231-7.
10. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Predictors of acute renal dysfunction after ventricular assist device placement. *J Card Fail.* 2009;15(10):874-81.
11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1115-40.

12. De Jonge N, Kirkels H, Lahpor JR, Klopping C, Hulzebos EJ, De La Riviere AB, et al. Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation: An outlook for permanent assisting? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(7):1794-9.
13. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, et al. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1359-65.
14. Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT, et al. Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation.* 2004;109(20):2423-7.
15. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(4):1205-9; discussion 10.
16. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007;116(5):497-505.
17. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Tenderich G, Pae WE, Jr., et al. Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(5):1469-75.
18. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, et al. Selection and management of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19(8 Suppl):S77-82.
19. Long JW, Healy AH, Rasmusson BY, Cowley CG, Nelson KE, Kfoury AG, et al. Improving outcomes with long-term "destination" therapy using left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(6):1353-60; discussion 60-1.
20. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, et al. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail.* 2005;11(3):133-8.
21. Pae WE, Connell JM, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, et al. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(1):1-8.
22. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial.[Reprint in *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Feb;5(2):82-3; PMID: 18073712]. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):741-7.
23. Westaby S, Banning AP, Saito S, Pigott DW, Jin XY, Catarino PA, et al. Circulatory support for long-term treatment of heart failure: experience with an intraventricular continuous flow pump. *Circulation.* 2002;105(22):2588-91.

24. Westaby S, Jarvik R, Freeland A, Pigott D, Robson D, Saito S, et al. Postauricular percutaneous power delivery for permanent mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(5):977-83.
25. Westaby S, Siegenthaler M, Beyersdorf F, Massetti M, Pepper J, Khayat A, et al. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(2):350-6.
26. Esmore DS, Kaye D, Salamonsen R, Buckland M, Begg JR, Negri J, et al. Initial clinical experience with the VentrAssist left ventricular assist device: the pilot trial. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(5):479-85.
27. Milano CA, Lodge AJ, Blue LJ, Smith PK, Felker GM, Hernandez AF, et al. Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure. *N C Med J.* 2006;67(2):110-5.
28. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, et al. INTERMACS: interval analysis of registry data. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):755-61; discussion 61-2.
29. Jurmann MJ, Weng Y, Drews T, Pasic M, Hennig E, Hetzer R. Permanent mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(4):610-8.
30. Coyle LA, Ising MS, Gallagher C, Bhat G, Kurien S, Sobieski MA, et al. Destination therapy: one-year outcomes in patients with a body mass index greater than 30. *Artif Organs.* 2010;34(2):93-7.
31. Coyle LA, Martin MM, Kurien S, Graham JD, Gallagher C, Silver MA, et al. Destination therapy: Safety and feasibility of national and international travel. *ASAIO J.* 2008;54(2):172-6.
32. Hakkaart - van Roijen L, Tan S, Bouwmans C. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2010). College voor zorgverzekeringen; 2010.
33. NVVC. Richtlijnen voor de diagnose en behandeling van chronisch hartfalen. 2005. Available from: <http://www.nvvc.nl/media/richtlijn/14/Richtlijnen%20voor%20de%20diagnose%20en%20behandeling%20van%20chronisch%20hartfalen%202005.pdf>
34. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2005. 9(45) Available from: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ945.htm>
35. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet.* 2001;358(9280):439-44.
36. NHG, NVVC, NIV. Multidisciplinaire Richtlijn Hartfalen 2010. 2010.
37. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the

- American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
38. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002;23(11):877-85.
  39. Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration. *Int J Clin Pract*. 2010;64(3):330-5.
  40. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(2):225-31.
  41. Azevedo A, Bettencourt P, Dias P, Abreu-Lima C, Hense HW, Barros H. Population based study on the prevalence of the stages of heart failure. *Heart*. 2006;92(8):1161-3.
  42. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-9.
  43. Ceia F, Fonseca C, Azevedo I, Mota T, Morais H, Matias F, et al. Epidemiology of heart failure in primary care in Madeira: the EPICA-RAM study. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(2):173-89.
  44. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002;360(9346):1631-9.
  45. Dahlstrom U, Hakansson J, Swedberg K, Waldenstrom A. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):92-8.
  46. Rywik SL, Wagrowska H, Broda G, Sarnecka A, Pytlak A, Polakowska M, et al. Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I. General characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(4):413-21.
  47. Hoeymans N, Melse J. Gezondheid en determinanten. Deelrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010 Van gezond naar beter. Bilthoven: RIVM; 2010. 270061006
  48. Vaartjes I, van Dis I, Visseren F, Bots M. Hart- en vaatziekten in Nederland 2010. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting; 2010.
  49. Lietz K. Destination therapy: patient selection and current outcomes. *J Card Surg*. 2010;25(4):462-71.
  50. College voor zorgverzekeringen. Pakketadvies 2007. 2007. publicatienummer 248
  51. Universitair Medisch Centrum Rotterdam. Jaarverslag 2008. 2008.
  52. Schouten H. Klinische statistiek: een praktische inleiding in methodologie en analyse. Bohn Stafleu Van Loghum; 1999.

53. Angermayr L, Velasco GM, Busse R. Ventricular assist devices for heart failure. German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA@DIMDI); 2007.
54. Grenouilleau A, Schapiro E, Quentin F, Poullié A. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2008.
55. Medical Advisory Secretariat (MAS). Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. Systematic review. 2004. Volume 4, Number 3 Available from: [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/techlist\\_mn.html](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/techlist_mn.html)
56. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Left ventricular assist devices as permanent implants. Review. 2002. Technology Assessment Report Available from: <http://www.icsi.org/index.asp>
57. Blue Cross Blue Shield Association. Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Report. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2004. TEC Assessment 19(02) Available from: [http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/19/19\\_02.html](http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/19/19_02.html)
58. Impella Recover LP 2.5 percutaneous ventricular assist device (Abiomed Inc.). Report. HAYES Inc; 2008. Healthcare Technology Brief Publication
59. Hayes, Inc. Ventricular assist devices. Review. HAYES Inc.; 2005. Directory Publication
60. HeartMate II (Thoratec Corp.) Left Ventricular Assist Device (LVAD) for destination therapy in adult patients with chronic heart failure. Report. HAYES Inc.; 2010.
61. Barbone A, Pini D, Grossi P, Bandera A, Manasse E, Citterio E, et al. Aspergillus left ventricular assist device endocarditis. *Ital Heart J.* 2004;5(11):876-80.
62. Brush S, Budge D, Alharethi R, McCormick AJ, MacPherson JE, Reid BB, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(12):1337-41.
63. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 9(45):1-132.
64. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(9):990-4.
65. Hernandez AF, Shea AM, Milano CA, Rogers JG, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Long-term outcomes and costs of ventricular assist devices among Medicare beneficiaries. *JAMA.* 2008;300(20):2398-406.
66. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of Death and Transplant in Patients With a Mechanical Circulatory Support Device: A Multi-institutional Study. *J. Lung Transplant.* 2009;28(1):44-50.
67. Kurien S, Gallagher C. Ventricular assist device: saving the failing heart. *Prog Transplant.* 2010;20(2):134-41.
68. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as

- destination therapy: analysis of the Thoratec HeartMate Registry, 1998 to 2005. *Circ.* 2009;2(1):3-10.
69. Maury P, Delmas C, Trouillet C, Duparc A, Mondoly P, Rollin A, et al. First experience of percutaneous radiofrequency ablation for atrial flutter and atrial fibrillation in a patient with Heart-Mate II left ventricular assist device. *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* 2010;27(3):257-8.
  70. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, et al. Does Total Implantability Reduce Infection With the Use of a Left Ventricular Assist Device? The LionHeart Experience in Europe. *J. Lung Transplant.* 2007;26(3):219-29.
  71. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J. Card. Surg.* 2008;23(3):185-94.
  72. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, et al. Surgical management of patients in the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6 Suppl):S86-92.
  73. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1826-34.
  74. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure.* *Ann Thorac Surg.* 1999;67(3):723-30.
  75. Tigges-Limmer K, Schonbrodt M, Roefe D, Arusoglu L, Morshuis M, Gummert JF. Suicide after ventricular assist device implantation. *J. Lung Transplant.* 2010;29(6):692-4.
  76. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang IW, Mann DL, Ewald GA, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1270-7.
  77. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):312-21.
  78. Vandenbroucke JP. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ.* 2006;174(5):645-6.
  79. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA.* 2008;300(20):2417-9.
  80. Adang E, Groenewoud H, van Hees F, Krabbe P, van der Wilt G. Invoering van kunst-en steunhart als bestemmingstherapie voor patiënten met eindstadium hartfalen: Gevolgen voor ziektelast en kosten van behandeling. 2006.
  81. Girling AJ, Freeman G, Gordon JP, Poole-Wilson P, Scott DA, Lilford RJ. Modeling payback from research into the efficacy of left-ventricular assist devices as destination therapy. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2007;23(2):269-77.

82. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Royle P, Bryant J. Clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices as destination therapy for people with end-stage heart failure: A systematic review and economic evaluation. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2007;23(2):261-8.
83. Messori A, Trippoli S, Bonacchi M, Sani G. Left ventricular assist device as destination therapy: Application of the payment-by-results approach for the device reimbursement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2009;138(2):480-5.
84. Oz MC, Gelijns AC, Miller L, Wang CL, Nickens P, Arons R, et al. Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy - The price of progress. *Annals of Surgery*. 2003;238(4):577-83.
85. Messori A. Methods for meta-analysis: reconstructing individual survival times through the analysis of Kaplan-Meier graphs. *eBMJ*. 15 Sep 2008.
86. Moskowitz AJ, Weinberg AD, Oz MC, Williams DL. Quality of life with an implanted left ventricular assist device. *Ann. Thorac. Surg*. 1997;64(6):1764-9.
87. Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier OH, Martin J, Banning A, Robson D, et al. Advanced heart failure: Feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *European Heart Journal*. 2005;26(10):1031-8.
88. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. 2006.
89. Oostenbrink J, Bouwmans C, Koopmanschap M, Rutten F. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2004). College voor zorgverzekeringen; 2004.
90. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
91. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ*. 2010;19(3):350-64.
92. Stevenson LW. Left ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2004;6(6):471-9.
93. Nose Y. Heart failure: Continuous-flow LVADs improve clinical outcomes. *Nat. Rev. Cardiol*. 2010;7(4):184-6.
94. Meyer AL, Kugler C, Malehsa D, Haverich A, Strueber M. Patient satisfaction with the external equipment of implantable left ventricular assist devices. *Artif Organs*. 2010;34(9):721-5.
95. Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier OH, Martin J, Banning A, Robson D, et al. Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *Eur Heart J*. 2005;26(10):1031-8.
96. Rao V, Naka Y, Catanese KA, Flannery MA, Oz MC. Economic costs associated with implantable left ventricular assist device therapy. *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support*. 2001;2(1):31-4.
97. Poirier VL. LVADs--a new era in patient care. *J Cardiovasc Manag*. 2000;11(2):26-34.

98. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2004.
99. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zinnige en duurzame zorg. Zoetermeer: 2006. Available from: [http://www.rvz.net/data/download/advies\\_Zinnige\\_zorg.pdf](http://www.rvz.net/data/download/advies_Zinnige_zorg.pdf)
100. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust.* 2006;184(4):151-4.
101. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart.* 2009;95(10):813-8.
102. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041-9.
103. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2138-45.
104. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation.* 2006;113(6):799-805.
105. Barnes S, Gott M, Payne S, Parker C, Seamark D, Gariballa S, et al. Prevalence of symptoms in a community-based sample of heart failure patients. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(3):208-16.
106. Barnes S, Gott M, Payne S, Parker C, Seamark D, Gariballa S, et al. Predicting mortality among a general practice-based sample of older people with heart failure. *Chronic Illn.* 2008;4(1):5-12.
107. Bentkover JD, Stewart EJ, Ignaszewski A, Lepage S, Liu P, Cooper J. New technologies and potential cost savings related to morbidity and mortality reduction in Class III/IV heart failure patients in Canada. *Int J Cardiol.* 2003;88(1):33-41.
108. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):283-91.
109. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
110. Bouhour JB. [Heart failure. Epidemiology --future prospects]. *Bull Acad Natl Med.* 2002;186(1):19-29; discussion -30.
111. Brutsaert D. Heart failure: an epidemic of the XXIst century? *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2007;162(3-4):203-5; discussion 5-6.
112. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
113. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001;22(8):623-6.



114. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol.* 2001;87(12):1417-9.
115. Cowie MR. The prognosis of heart failure: the view from the real world. *Eur Heart J.* 2001;22(15):1247-8.
116. David AS, Mary R, Neil S, James G. Deaths from heart failure in general practice: implications for palliative care. *Palliat Med.* 2002;16(6):495-8.
117. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, Lancashire RJ, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. *BMJ.* 2002;325(7373):1156.
118. de Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):295-302.
119. Delahaye F, de Gevigney G. [Epidemiology of heart insufficiency]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2001;50(1):6-11.
120. Delahaye F, Roth O, Aupetit JF, de Gevigney G. [Epidemiology and prognosis of cardiac insufficiency]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001;94(12):1393-403.
121. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA.* 2009;302(4):394-400.
122. Djousse L, Kochar J, Gaziano JM. Secular trends of heart failure among US male physicians. *Am Heart J.* 2007;154(5):855-60.
123. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol.* 2010.
124. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation.* 2003;108(2):184-91.
125. Jouven X, Desnos M. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Prat.* 2002;52(15):1641-3.
126. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):708-15.
127. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, Matsuda N, Hagiwara N. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J.* 2008;72(12):2015-20.
128. Kearney MT, Marber M. Trends in incidence and prognosis of heart failure; You always pass failure on the way to success. *Eur Heart J.* 2004;25(4):283-4.
129. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001;87(4):413-9.

130. Koseki Y, Watanabe J, Shinozaki T, Sakuma M, Komaru T, Fukuchi M, et al. Characteristics and 1-year prognosis of medically treated patients with chronic heart failure in Japan. *Circ J*. 2003;67(5):431-6.
131. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
132. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
133. Malaquin D, Tribouilloy C. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Prat*. 2010;60(7):911-5.
134. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
135. Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA, Stewart S, MacIntyre K, Kirkpatrick M, et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart*. 2004;90(10):1129-36.
136. Murray-Thomas T, Cowie MR. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4(3):131-6.
137. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(5):472-9.
138. Nielsen OW, Hilden J, Larsen CT, Hansen JF. Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk. *Heart*. 2001;86(2):172-8.
139. Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, Ohsawa M, Itai K, Sakai T, et al. A community based epidemiological and clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circ J*. 2007;71(4):455-9.
140. Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*. 2008;72(3):489-91.
141. Otero-Ravina F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Nazara-Otero C, Fernandez-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, et al. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP Study. *Int J Cardiol*. 2009;136(1):56-63.
142. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*. 2003;89(12):1422-9.
143. Redfield MM. Heart failure--an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1442-4.
144. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.

145. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
146. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron AJ, Flahault A, et al. [Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network]. *Rev Med Interne*. 2005;26(11):845-50.
147. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(1):103-13.
148. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J*. 2001;22(3):209-17.
149. Tendera M. The epidemiology of heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5 Suppl 1:S2-6.
150. van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged > or = 57 years: incidence and long-term survival. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(1):23-30.
151. El-Banayosy A, Fey O, Sarnowski P, Arusoglu L, Boethig D, Milting H, et al. Midterm follow-up of patients discharged from hospital under left ventricular assistance. *J Lung Transplant*. 2001;20(1):53-8.
152. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Kay J, Siegenthaler MP, et al. Incidence and Patterns of Adverse Event Onset During the First 60 Days After Ventricular Assist Device Implantation. *Ann. Thorac. Surg*. 2009;88(4):1162-70.
153. Holman WL, Davies JE, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, et al. Treatment of end-stage heart disease with outpatient ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(5):1489-93; discussion 93-4.
154. Kuhne M, Sakumura M, Reich SS, Sarrazin JF, Wells D, Chalfoun N, et al. Simultaneous Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Left Ventricular Assist Devices in Patients With Severe Heart Failure. *AM. J. CARDIOL*. 2010;105(3):378-82.
155. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):357-61.
156. Loisanse DY, Jansen PG, Wheeldon DR, Portner PM. Long-term mechanical circulatory support with the wearable Novacor left ventricular assist system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(2):220-4.
157. MacIver J, Ross HJ, Delgado DH, Cusimano RJ, Yau TM, Rodger M, et al. Community support of patients with a left ventricular assist device: The Toronto General Hospital experience. *Can. J. Cardiol*. 2009;25(11):e377-e81.
158. Osaki S, Edwards NM, Velez M, Johnson MR, Murray MA, Hoffmann JA, et al. Improved survival in patients with ventricular assist device therapy: the University of Wisconsin experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(2):281-8.

159. Pagani FD, Long JW, Dembitsky WP, Joyce LD, Miller LW. Improved mechanical reliability of the HeartMate XVE left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1413-8.
160. Rose AG, Park SJ. Pathology in patients with ventricular assist devices: A study of 21 autopsies, 24 ventricular apical core biopsies and 24 explanted hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2005;14(1):19-23.
161. Vitali E, Lanfranconi M, Bruschi G, Ribera E, Garatti A, Colombo T, et al. Mechanical circulatory support in severe heart failure: Single-center experience. *Transplant. Proc.* 2004;36(3):620-2.
162. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, Patel ND, Russell SD, et al. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(2):164-74.
163. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Implantable left ventricular assist devices. Report. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 1999. Available from: [http://www.ihe.ca/hta/hta\\_unit.html](http://www.ihe.ca/hta/hta_unit.html)
164. Ambardekar AV, Lowery CM, Allen LA, Cannon AP, Cleveland JC, Jr., Lindenfeld J, et al. Effect of left ventricular assist device placement on preexisting implantable cardioverter-defibrillator leads. *J Card Fail.* 2010;16(4):327-31.
165. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES). Evaluation of ventricular assist as a bridge to heart transplant or as destination therapy. Review. 2001. Available from: <http://www.has-sante.fr/>
166. Bedi M, Kormos R, Winowich S, McNamara DM, Mathier MA, Murali S. Ventricular Arrhythmias During Left Ventricular Assist Device Support. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(8):1151-3.
167. Blue CBSA. Cost-effectiveness of left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Report. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2004. TEC Assessment 19(02) Available from: [http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/19/19\\_02.html](http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/19/19_02.html)
168. Blue CBSA. Left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. Systematic review. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2002. TEC Assessment 17(19) Available from: <http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/>
169. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Mechanical heart assist devices - systematic review, expert panel. Report. 2004. Available from: <http://cedit.aphp.fr/>
170. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Mechanical circulatory assistance - systematic review, expert panel (update). 2007. Available from: <http://cedit.aphp.fr>
171. Cleland JG, Mohacsi P, Murphy RL. Implantable left ventricular assist systems: clinical trials. The StudyGroup on Advanced Heart Failure of the Working Group on Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(1):19-21.
172. Colafranceschi AS, Monteiro AJdO, Barbosa RM, Cortes DCdS, Correa CM, Canale LS, et al. Use of mechanical circulatory support in cases of end-stage acute heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 89(5):311-4.

173. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante (CETS). Implantable ventricular assistance devices: should they be used in Quebec? Review. Montreal: 2000. CETS 2000-1 RE Available from: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/>
174. Cournoyer K, Russo L, Froebe S, Groom R. Successful management of a left ventricular assist device malfunction in an outpatient setting. *J Extra Corporeal Technol.* 2007;39(1):49-52.
175. Deng MC, Naka Y. Circulatory support in advanced heart failure. *Cardiol. Rev.* 2002;19(4):28-32.
176. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Kormos RL. Mechanical Circulatory Support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: first annual report--2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(6):653-62.
177. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation.* 1996;94(9 SUPPL.):II222-II6.
178. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The HeartMate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. *Tex. Heart Inst. J.* 1998;25(4):265-71.
179. Gazzoli F, Vigano M, Pagani F, Alloni A, Silvaggio G, Panzavolta M, et al. Initial results of clinical trial with a new left ventricular assist device (LVAD) providing synchronous pulsatile flow. *Int J Artif Organs.* 2009;32(6):344-53.
180. Harding JD, Piacentino Iii V, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure. *Circulation.* 2001;104(11):1241-7.
181. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, et al. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 2004;25(6):964-70.
182. Holman WL, Skinner JL, Waites KB, Benza RL, McGiffin DC, Kirklin JK. Infection during circulatory support with ventricular assist devices. *The Annals of thoracic surgery.* 1999;68(2):711-6.
183. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER, Bourge RC, McGiffin DC, Kirklin JK. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989 to 1994. *ANN. THORAC. SURG.* 1996;61(1):366-71.
184. Hubler S, Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Gosmann D, Hoffmann K, et al. Development of a database of patients supported by ventricular assist devices. *ASAIO J.* 2003;49(3):340-4.
185. Joyce DL, Conte JV, Russell SD, Joyce LD, Chang DC. Disparities in Access to Left Ventricular Assist Device Therapy. *J. Surg. Res.* 2009;152(1):111-7.
186. Khan T, Levin HR, Oz MC, Katz SD. Delayed reversal of impaired metabolic vasodilation in patients with end-stage heart failure during long-term circulatory support with a left ventricular assist device. *J. LUNG TRANSPLANT.* 1997;16(4):449-53.

187. Lam KMT, Ennis S, O'Driscoll G, Solis JM, MacGillivray T, Picard MH. Observations From Non-Invasive Measures of Right Heart Hemodynamics in Left Ventricular Assist Device Patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22(9):1055-62.
188. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Farrar DJ, Miller LW. Can the Seattle Heart Failure Model Be Used to Risk-stratify Heart Failure Patients for Potential Left Ventricular Assist Device Therapy? *J. Lung Transplant.* 2009;28(3):231-6.
189. Ma L, Fujino Y, Matsumiya G, Sawa Y, Mashimo T. Renal function with left ventricular assist devices: The poorer the preoperative renal function, the longer the recovery. *Med. Sci. Monit.* 2008;14(12):CR621-CR7.
190. Mundy L, Hodgkinson B, Merlin T, Braunack-Mayer A, Hiller JE. Left ventricular assist devices for destination therapy. Report. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA); 2004. Available from: <http://www.horizonscanning.gov.au>
191. Mundy L, Merlin T. Thoratec heartmate (R) left ventricular assist device for patients with heart failure who are ineligible for heart transplantation. Horizon Scanning Prioritising Summary - Volume 2. Report. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA); 2003. Available from: <http://www.horizonscanning.gov.au>
192. Peterzen B, Granfeldt H, Lonn U, Carnstam B, Nylander E, Dahlstrom U, et al. Management of patients with end-stage heart disease treated with an implantable left ventricular assist device in a nontransplanting center. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(4):438-43.
193. Pruijsten RV, De Jonge N, Kirkels JH, Klopping C, Doevendans PAFM, Oosterom A, et al. Left ventricular assist device: A functional comparison with heart transplantation. *Neth. J.* 2008;16(2):41-6.
194. Radovancevic B, Vrtovec B, Radovancevic R, Gregoric I. Mechanical circulatory support for advanced heart failure. *Eur. Surg. Acta Chir. Austriaca.* 2004;36(4):213-6.
195. Samuels L, Entwistle J, Holmes E, Fitzpatrick J, Wechsler A. Use of the AbioCor replacement heart as destination therapy for end-stage heart failure with irreversible pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):643-5.
196. Schlensak C, Benk C, Siepe M, Heilmann C, Beyersdorf F. Clinical experience with the VentrAssist left ventricular assist device. *Thoracic & Cardiovascular Surgeon.* 2010;58(2).
197. Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, et al. Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. HTA Technology Assessment Report. NIHR Health Technology Assessment programme; 2006. 10(48) Available from: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ1048.htm>
198. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(4 Suppl):S1-39.
199. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41.

200. Sun BC, Catanese KA, Spanier TB, Flannery MR, Gardocki MT, Marcus LS, et al. 100 Long-term implantable left ventricular assist devices: The columbia presbyterian interim experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68(2):688-94.
201. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Cardiac pumps in treating chronic heart failure - early assessment briefs (ALERT). Report. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); 2001. Available from: <http://www.sbu.se/Published>
202. Left-ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. *TEC Bull (Online)*. 2002;19(3):28-30.
203. Special report: left ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure--cost-effectiveness analysis. *TEC Bull (Online)*. 2003;20(3):33-4.
204. Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Cheema FH, Liu JF, Liang LM, et al. Effect of diabetes on short- and long-term outcomes after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(12):2048-53.
205. Wagner FD, Buz S, Zais H, Stasch JP, Hetzer R, Hoher B. Humoral and hemodynamic responses after left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *Exp. Biol. Med.* 2006;231(6):861-4.
206. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet.* 2000;356(9233):900-3.
207. Yager JEE, Felker GM. Left ventricular assist devices as destination therapy for end-stage heart failure. *Am Heart J.* 2004;148(2):252-3.
208. Ambardekar AV, Allen LA, Lindenfeld J, Lowery CM, Cannon AP, Cleveland Jr JC, et al. Implantable cardioverter-defibrillator shocks in patients with a left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):771-6.
209. Gardiwal A, Roentgen P, Luesebrink U, Koenig T, Klein G, Oswald H. Left ventricular assist improves autonomic imbalance in patients with persistent myocardial dysfunction. *Int J Artif Organs.* 2010;33(12):851-5.
210. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, Levy WC, Hsich E, Starling RC. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ.* 2010;3(6):706-14.
211. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Redlin M, Mladenow A, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(1):64-9.
212. Lainez R, Parrino G, Bates M. Right ventricular function and left ventricular assist device placement: Clinical considerations and outcomes. *Ochsner J.* 2010;10(4):241-4.
213. Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardiwal A, Lusebrink U, Konig T, Meyer A, et al. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):593-9.

214. Pak S-W, Uriel N, Takayama H, Cappleman S, Song R, Colombo PC, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1172-6.
215. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43.
216. Schweiger M, Stepanenko A, Potapov E, Drews T, Hetzer R, Krabatsch T. Successful Implantation of a Left Ventricular Assist Device After Treatment With the Paracor HeartNet. *ASAIO J*. 2010;56(5):457-9.
217. Tigges-Limmer K, Schonbrodt M, Roefe D, Arusoglu L, Morshuis M, Gummert JF. Suicide after ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):692-4.
218. ASERNIP-S. Implantable Total Artificial Hearts. December 2002. Procedure Brief
219. ASERNIP-S. CardioWest Total Artificial Heart. September 2005. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary
220. ASERNIP-S. TandemHeart® Percutaneous Ventricular Assist Device. September 2006. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summaries
221. ASERNIP-S. TandemHeart® Percutaneous Ventricular Assist Device. (Updated) October 2007. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary
222. ASERNIP-S. HeartMate II® left ventricular assist device. August 2008. Horizon Scanning Technology, Prioritising Summary
223. Clark M, Wright M. Permanent Long-term Use of Ventricular Assistive Devices for Adult Patients Not Eligible for Heart Transplant: Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009.
224. Petersen L, Juhl H, Danneskiold-Samsøe B, Nielsen M, Lodahl S. Sundheds- og plejegyder til ældre: Scenarier for fremtiden. Danish Institute for Health Services Research (DSI); 2005.
225. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Paediatric Heart Transplantation: Review of Nationally Funded Centre Status. 2008.
226. Esfandiari S, Erickson L, McGregor M. The Impella percutaneous ventricular assist device. Report. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2009. Report #37
227. Arentz-Hansen H, Graff B, Jeppesen E, Hamidi V. Implanterbar hjertepumpe (LVAD) ved avansert hjertesvikt. Norwegian Knowledge Centre for Health Services (NOKC); 2008.
228. Development and Evaluation Committee (DEC). Left ventricular assist devices (LVADs) for end stage heart failure. Review. Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD); 1999. DEC Report No. 103 Available from: <http://www.hta.ac.uk/rapidhta/publications.htm>



## Rapport

# CONSENSUS WERKGROEP LVAD

van

de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

en

de Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie

Aug 2014

## Inleiding

---

Naar aanleiding van de toenemende discussie rond de permanente implantatie van steunharten (LVADs, left ventricular assist device) als “destination therapy” hebben de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en de Nederlandse vereniging voor Thoraxchirurgie een bijeenkomst georganiseerd voor alle geïnteresseerde leden van beide verenigingen. Deze vond plaats op 20 april 2011 in Utrecht. Op deze drukbezochte bijeenkomst zijn een cardioloog en een cardiothoracaal chirurg gevraagd een werkgroep te vormen en die gezamenlijk te leiden. De opdracht aan deze werkgroep was om een consensus document te maken dat de volgende elementen moest bevatten: 1) toekomstvisie op LVADs; 2) opstellen van indicaties en 3) kwaliteitscriteria voor implanterende centra voor LVADs en 4) hoe een veilig programma tot stand komt. De werkgroep moest het veld van de cardiologie en cardiothoracale chirurgie goed representeren en mocht zelf bepalen hoe breed zij haar opdracht opvatte.

Er is een werkgroep gevormd met als uitgangspunten: een evenwichtige verdeling tussen chirurgen en cardiologen, vertegenwoordigers van wel en niet transplantatie centra en van academische en niet-academische centra. Wij hadden ook graag een vertegenwoordiger van een perifere cardiologische praktijk als lid in de commissie gehad, maar niemand uit die groep heeft zich aangemeld. Uiteindelijk is een werkgroep gevormd met de volgende samenstelling:

### SAMENSTELLING WERKGROEP

Dr. G. Bol Raap,  
Erasmus Medisch Centrum, afdeling Cardiothoracale Chirurgie

Dr. K. Caliskan,  
Erasmus Medisch Centrum, afdeling Cardiologie

Dr. D.W. Donker,  
Maastricht Universitair Medisch Centrum

Dr. N. de Jonge,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Cardiologie

Prof.Dr. J.R. Lahpor,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Cardiothoracale chirurgie

Prof.Dr. R.J.M. Klautz, voorzitter,  
Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Thoraxchirurgie

Prof.Dr. H. van Swieten, ·Universitair Medisch Centrum St Radboud

Dr. W. Suyker,  
Isala Klinieken Zwolle, afdeling Cardiothoracale Chirurgie

Dr. H.F. Verwey,  
Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Hartziekten

Prof.Dr. A.A. Voors, voorzitter,  
Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Cardiologie

Deze werkgroep is een aantal keren bijeengekomen en heeft allereerst haar taak beperkt door uitsluitend een document te maken over “destination therapy”, dus de permanente implantatie van LVADs. Immers, de bridging indicatie (naar transplantatie) valt onder de harttransplantatie waarvoor een uitvoerige interdisciplinaire richtlijn is opgesteld. Vervolgens is uitvoerig stilgestaan bij de rol van kortdurende mechanische ondersteuning van de circulatie, die momenteel veelal met ECMO (extra corporele membraan oxygenatie) plaats vindt. De werkgroep heeft besloten dat deze problematiek maar ten dele past in de setting van LVAD implantatie en heeft dit onderwerp daarom kort behandeld in dit rapport.

De werkgroep heeft ook gesproken over de kosteneffectiviteit van destination therapy. Dit is een complex vraagstuk en er is onlangs een rapport verschenen van een Belgische onderzoeksgroep over dit onderwerp (Rapport MeTa “Left ventricular assist device (LVAD) toegepast als bestemmingstherapie bij patiënten met eindstadium hartfalen”, 3 juli 2011). Bovendien ontbrak het de werkgroep aan expertise om hier additionele aandacht aan te besteden die nog iets zou toevoegen aan dit rapport. Ten slotte was de meerderheid van de werkgroep van mening dat dit niet strikt tot de opdracht van de werkgroep behoorde en dat andere instellingen hier beter over kunnen oordelen.

Er zijn dus twee onderwerpen overgebleven waarover de werkgroep consensus heeft bereikt. Allereerst een indicatie document, dat verwerkt is in het volgende hoofdstuk en vervolgens een kwaliteitsdocument waarin kwaliteitseisen worden geformuleerd waaraan een centrum moet voldoen om LVADs te implanteren als destination therapy. Bij het indicatie document is ook uitvoerig aandacht besteed aan de selectie procedure en contra-indicaties; bij het kwaliteitsdocument is ook specifiek aandacht besteed aan de situatie van een startend centrum.

Het voorliggende rapport en de standpunten daarin verwoord wordt unaniem door de gehele werkgroep onderschreven en kan derhalve gezien worden als het gezamenlijk standpunt van de twee beroepsgroepen. Dit rapport is aangeboden aan het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie na consultatie van VWS.

Leiden & Groningen, augustus 2013 / mei 2014

Prof.dr R.J.M. Klautz & Prof.Dr. A.A. Voors

## Indicaties voor Destination Therapie

---

### INLEIDING

Hart- en vaatziekten (en vooral ischemische hartziekten) zijn sinds kort niet meer de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland<sup>2</sup>. Door de verbeterde behandeling van het acuut coronair syndroom (ACS) is de sterfte na het acute myocard infarct de laatste decennia aanzienlijk verminderd. Dit geldt ook voor de behandeling van congenitale hartaandoeningen en de overleving na cardiochirurgische ingrepen. Daarnaast zorgen een verbeterde medicamenteuze therapie na het acuut coronair syndroom en de toepassing van de inwendige defibrillator bij patiënten met een verhoogde kans op plotse dood voor een daling van de mortaliteit. Deze ontwikkelingen hebben er toe geleid dat steeds meer mensen overleven en met name langer leven. Echter veel van deze patiënten hebben een verminderde cardiale functie en dus een verhoogde kans op hartfalen.<sup>2,3</sup>

Hartfalen komt voornamelijk bij oudere mensen voor. Ruim 10 % van de mensen ouder dan 65 jaar lijdt aan hartfalen<sup>2,3</sup>. De toenemende vergrijzing van de bevolking zal daarom naar verwachting leiden tot een sterke groei van het aantal patiënten met hartfalen. Per 1 januari 2012 bedroeg de Nederlandse bevolking 16,7 miljoen inwoners, waarvan 2,6 miljoen inwoners ouder is dan 65 jaar. Ruim 25 % van deze bevolkingsgroep is ouder dan 80 jaar (CBS 2012). Andere belangrijke demografische factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen zijn de toename van patiënten met hypertensie en diabetes mellitus.

Hartfalen komt bij ongeveer 2 % van de Westerse bevolking voor. In Nederland leven daarom naar schatting 300.000 mensen met symptomen die duiden op chronisch hartfalen. Het aantal nieuwe gevallen (incidentie) is naar schatting 40.000/ jaar (RIVM/NHS 2011). Naar verwachting zal tussen 2010 en 2030 het aantal personen met hartfalen met 46 % stijgen.

Chronisch hartfalen is een klinisch syndroom, met symptomen van kortademigheid, moeheid en/of een afgenomen inspanningstolerantie, tekenen van vochtretentie, zoals crepitaties en perifeer oedeem, veroorzaakt door een structurele of functionele cardiale afwijking. De prognose is ondanks alle maatregelen die genomen kunnen worden slecht en een groot deel van de patiënten zal binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose overlijden aan de gevolgen van progressief hartfalen of plotse dood ten gevolge van kamerritmestoornissen<sup>3</sup>.

Met behulp van de New York Heart Association (NYHA) Classification I-IV wordt de ernst van het hartfalen geïnclassificeerd. De NYHA classificatie is gebaseerd op het klachtenpatroon en de daarbij horende functionele beperking. Patiënten in NYHA klasse I hebben veelal een goede prognose terwijl de sterfte van patiënten in NYHA klasse IV

heel hoog is. Naast mortaliteit zijn kwaliteit van leven, functionele capaciteit en voorkomen van ziekenhuis opnames zeer belangrijk<sup>3</sup>.

Uit onderzoek blijkt er een duidelijke relatie tussen ziekenhuis opname wegens hartfalen en herhaalde opname en mortaliteit<sup>4</sup>. De slechte prognose van chronisch hartfalen is onafhankelijk van het soort hartfalen en geslacht en de 5 jaars overleving na het stellen van de diagnose is ongeveer 40 % ondanks de verbeterde medicamenteuze therapie.

Bij verslechtering van de klinische toestand is frequente ziekenhuis opname met intraveneuze toediening van diuretica en inotropica noodzakelijk. In deze groep patiënten is de 1 jaars mortaliteit zeer hoog<sup>5</sup>. De kans op heropname is 1 maand na ontslag 10 % en na 6 maanden 50 %.

Harttransplantatie is de gouden standaard in de behandeling van patiënten met eindstadium hartfalen, NYHA klasse III-IV en met een beperkte levensverwachting (<2 jaar)<sup>6</sup>. Andere indicaties voor harttransplantatie zijn refractaire angina pectoris en persisterende ernstige ventriculaire ritmestoornissen ondanks maximale medicatie en/of ablatie therapie. Belangrijke contra-indicaties voor harttransplantatie zijn irreversibele pulmonale hypertensie, irreversibele eindorgaan schade (nier en lever), vergevorderde diabetes mellitus met eindorgaan schade, "recente" (< 5 jaar in remissie) maligniteit, ernstig perifeer vaatlijden, en bijkomende systeemaandoeningen met beperkte levensverwachting. Het zeer beperkte donoraanbod, het laatste decennium stabiliserend rond de 30-40 per jaar, heeft er toe geleid dat harttransplantatie maar voor een kleine groep patiënten beschikbaar is met vaak een lange wachttijd. Het gevolg hiervan is dat een substantieel deel van de wachtlijst patiënten progressief verslechtert en vroegtijdig overlijdt zonder kans op een donorhart. Dit heeft geleid tot exploratie van andere behandelingsmogelijkheden zoals reconstructieve chirurgie<sup>7</sup>, resynchronisatie therapie<sup>3</sup> en ablatie therapie<sup>8</sup>. Hoewel de resultaten van de behandelingen goed kunnen zijn, zijn ze ook niet voor iedere patiënt met hartfalen geschikt.

De resultaten van harttransplantatie zijn zeer gunstig met een 1 jaars overleving van ongeveer 90 % en 10 jaars overleving van 50- 60 %<sup>3,9</sup>. De uitkomst wordt voornamelijk bepaald door lange termijn complicaties zoals chronische afstoting, infecties, nierinsufficiëntie en maligniteiten.

Indien patiënten met hartfalen ernstig verslechteren zijn er in de huidige praktijk een aantal mogelijkheden namelijk: toediening van intraveneuze inotropica, een korte-termijn mechanische ondersteuning (MCS) en/of lange termijn oplossingen zoals steunhart/ left ventricular assist device (LVAD).

Uit de registry van de International Society of Heart Lung Transplant (ISHLT)<sup>9</sup> blijkt dat momenteel al ongeveer 35 % van de wachtlijst kandidaten uiteindelijk mechanisch ondersteuning nodig heeft vanwege progressie van het hartfalen, ter voorkoming van overlijden tijdens de wachttijd.

In de REMATCH studie<sup>10</sup>, de eerste gerandomiseerde studie bij patiënten met ernstig hartfalen en een contra-indicatie voor harttransplantatie, werd optimale medicamenteuze therapie (OMT) vergeleken met de behandeling met een LVAD. De inclusie criteria waren ernstig hartfalen NYHA klasse IV, linkerkamer ejectiefractie (LVEF) < 25 % en maximale zuurstof consumptie VO<sub>2</sub> max. < 12 ml/min/kg lichaamsgewicht. De toepassing van de LVAD leidde tot een significant betere 1- jaaroverleving in vergelijking met OMT alleen.

Ook uit de resultaten van het Universitair Medisch Centrum Utrecht blijkt dat er patiënten zijn die al meer dan 3 jaar succesvol behandeld worden met een LVAD, ter overbrugging naar een harttransplantatie<sup>11</sup>.

Deze gunstige resultaten maken het gebruik van een LVAD als alternatief voor harttransplantatie potentieel mogelijk (destination therapy)<sup>12</sup>.

Mechanische ondersteuning van de circulatie kan op dit moment gebruikt worden als:

- 1) Bridge to Recovery
- 2) Bridge to Transplant
- 3) Bridge to Decision/ Candidacy
- 4) Destination therapie als alternatief voor harttransplantatie

Dit document richt zich met name op destination therapy. Bridge-to-Transplant en vaak ook bridge-to-Decision en bridge-to-Recovery zijn meer gelieerd aan de harttransplantatie-programma's.

#### **LANGDURIGE MECHANISCHE ONDERSTEUNING VAN DE CIRCULATIE:**

Voor langdurige ondersteuning van de circulatie wordt gebruik gemaakt van inplanteerbare steunharten waarvan de twee meest gebruikte op dit moment zijn de HeartMate-II (Thoratec Corp) en de HeartWare HVAD (HeartWare International). Beide zijn pompen met continue flow, die in vergelijking met oudere types aanzienlijk kleiner zijn en stiller en mechanisch betrouwbaarder.

De al eerder genoemde REMATCH studie toonde een mortaliteitsreductie van 48% na het eerste jaar aan bij patiënten met eindstadium hartfalen die behandeld werden met de eerste generatie HeartMate LVAD, in vergelijking met de controle groep die optimale medicamenteuze therapie kreeg<sup>10</sup>. Slaughter et al<sup>14</sup> hebben in een vergelijkende studie vastgesteld dat patiënten met de nieuwe generatie LVADs met continue flow (HeartMate-II) in vergelijking tot de patiënten met een eerdere generatie LVAD (HeartMate XVE) een betere overleving hadden en minder complicaties doormaakten

(1-jaar overleving 68% vs 52 % en 2-jaars overleving 58% vs 25%). De meest recente gegevens laten een nog betere overleving zien: 80% 1-jaars overleving en 70% 2-jaars overleving<sup>15</sup>.

De inflow canule van de pomp wordt ingebracht in de apex van de linker kamer. De pomp zelf bevindt zich intra-abdominaal of in de pericard holte<sup>12</sup>. De outflow canule van de pomp wordt op de aorta ascendens gehecht. De enige structuur buiten het lichaam is de percutane driveline die de pomp verbindt met een externe controller waar op batterijen zijn aangesloten. De controller geeft directe informatie over de pompfunctie en zo nodig hoorbare en zichtbare alarmen.

Als gevolg van het continu ontlasten van de linker kamer is er nauwelijks of geen arteriële polsdruk en meetbare bloeddruk. Vooralsnog zijn geen grote nadelige effecten van het ontbreken van pulsatiliteit waargenomen<sup>14, 16</sup>. Gastro-intestinale bloedingen ten gevolge van angiodyplasieën en arterio-veneuze malformaties komen vaker voor bij continue flow type LVADs evenals verworven von Willebrand aandoening. De precieze oorzaak van het optreden van beide complicaties is nog onvoldoende bekend<sup>16, 17</sup>.

### DESTINATION THERAPIE

Diverse publicaties<sup>12, 14, 16, 18-21</sup> tonen aan dat chronische behandeling met een LVAD tot belangrijke verbetering/normalisatie en stabilisatie van de klinische toestand leidt met belangrijk functioneel herstel en verbetering van secundair orgaan falen. Dit gegeven, gecombineerd met de betere overlevingsresultaten van de huidige generatie LVADs en het grote tekort aan donorharten maakt de beoordeling van het gebruik van LVADs als alternatief voor harttransplantatie actueel.

Gezien de complexiteit van de behandeling dient destination therapy, evenals harttransplantatie, alleen overwogen te worden bij patiënten met eindstadium van hartfalen. Voor de indicatiestelling kan dan ook de richtlijn voor harttransplantatie dienen<sup>2</sup>.

Het betreft hier patiënten met een eindstadium hartziekte, welke niet toegankelijk is voor meer conservatieve therapie (bijvoorbeeld CABG, klepoperatie). Concreet betekent dit een validiteit Klasse III afwisselend IV met vochtretentie, moeheid, dyspneu, slechte eetlust, cachexie en meestal frequente ziekenhuisopnames *ondanks* optimale medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van hartfalen, zoals verwoord in de richtlijn van de European Society of Cardiology over de diagnose en behandeling van hartfalen. (McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2012 Aug;14(8):803-69) De medicamenteuze behandeling dient tenminste te bestaan uit een diureticum, ACE-remmer or angiotensine receptor blocker, beta-blokker, en een mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), tenzij deze middelen niet worden verdragen of gecontraïndiceerd zijn. Veel van deze patiënten zullen ook worden behandeld met CRT

waar zinvol en eventueel beschermd worden tegen fatale ritmestoornissen door een ICD.

Bij ergometrie is de patiënt belangrijk beperkt: Piek VO<sub>2</sub> < “11 ml/kg/min”, of <50 % van voorspeld in een optimaal behandelde patiënt. Verder is van belang dat er bij de patiënt een aanzienlijke winst te verwachten moet zijn in duur en kwaliteit van leven.

Specifiek voor de destination therapy is dat er contra-indicaties moeten zijn voor harttransplantatie. Dit dient bij elke potentiële kandidaat voor destination therapy met één van de drie harttransplantatiecentra te worden overlegd. In de praktijk zal de potentiële kandidaat in een hartteam van een transplantatie centrum worden afgewezen voor transplantatie waarbij deze wordt terug verwezen naar het insturend centrum met het advies een LVAD als destination therapie te overwegen.

De ervaring met destination therapy uit de Verenigde Staten leert dat de belangrijkste redenen dat patiënten niet in aanmerking kwamen voor harttransplantatie, bestonden uit hoge leeftijd, nierinsufficiëntie, hoge BMI en pulmonale hypertensie<sup>22</sup>

Niet onbelangrijk is dat een deel van deze contra-indicaties tijdens ondersteuning met een LVAD kunnen verbeteren zodanig dat de patiënt zich alsnog kwalificeert als harttransplantatie kandidaat. In de studie van Slaughter was dit bij 13% van de patiënten het geval<sup>14</sup>.

### PATIËNT SELECTIE

De ervaring die wereldwijd is opgebouwd met mechanische ondersteuning van de circulatie heeft geleerd dat patiëntselectie een hele belangrijke factor is in de resultaten van LVAD therapie<sup>23</sup>. Het dilemma bij deze selectie voor destination therapie is de scheiding tussen patiënten die enerzijds “te ziek” zijn om baat te hebben van behandeling met een LVAD en patiënten die anderzijds relatief “te goed” zijn voor deze behandeling.

De Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support (INTERMACS) is de Amerikaanse registry van alle behandelingen met mechanische ondersteuning van de circulatie in de Verenigde Staten. Op grond van het klinisch beloop zijn 7 patiënten categorieën gedefinieerd<sup>20</sup>. (zie tabel 1). Ondertussen is voldoende duidelijk dat patiënten met INTERMACS profiel 1 de hoogste mortaliteit hebben na LVAD implantatie en dat met name voor destination therapie het percentage patiënten uit deze categorie sterk is afgenomen. Patiënten met INTERMACS profiel 1 verkeren in cardiogene shock met multi-orgaanfalen en soms mechanische ventilatie. Deze patiënten groep zou eventueel voor kortdurende mechanische circulatoire support in aanmerking kunnen komen en na stabilisatie beoordeeld kunnen worden voor een permanent LVAD.

De meeste patiënten die voor destination therapie in de Verenigde Staten in aanmerking komen vallen in de INTERMACS categorie 2 en 3 en enkelen in 4. Patiënten



met INTERMACS profiel 5 tot en met 7 zijn in het algemeen stabiel en klinisch vaak te goed voor een LVAD implantatie<sup>23</sup>.

Bij de beoordeling van patiënten met een eindstadium hartfalen worden vaak verschillende risico stratificatie modellen<sup>16, 24-26</sup> gebruikt om de prognose in te schatten. Voorbeelden hiervan zijn de Heart Failure Survival Score en de Seattle Heart Failure Model, hoewel beide risico modellen niet gevalideerd zijn voor potentiële kandidaten voor destination therapie. De Destination Therapy Risk Score (DTRS)<sup>27</sup>, die gebruik maakt van een aantal klinische parameters in combinatie met een aantal laboratorium gegevens is dat wel, maar heeft als nadeel dat het gebaseerd is op patiënten die werden behandeld met pulsatiele flow type LVADs. Een recente publicatie<sup>28</sup> leert dat deze score van minder voorspellende waarde is bij patiënten die behandeld worden met een steunhart van het continue flow type.

De beoordeling van potentiële destination therapie kandidaten vindt plaats door een multidisciplinair team dat in eerste instantie zal kijken naar de optimale medicamenteuze therapie, eventuele andere behandelopties en de aanwezigheid van comorbiditeit. Bijkomende aandoeningen met een geschatte overleving van < 2 jaar worden in het algemeen als contra-indicatie voor destination therapy beschouwd.

Verder zal specifiek aandacht worden besteed aan rechterkamerfunctie en pulmonale hypertensie, infecties, stollingsstoornissen en voedingstoestand (zie verder).

Recente analyses tonen aan dat de belangrijkste factoren voor mortaliteit na destination therapie zijn: hogere leeftijd, hogere BMI, maligniteit in voorgeschiedenis, INTERMACS klasse I (cardiogene shock), dialyse afhankelijkheid, nierfunctiestoornissen en noodzaak voor rechtszijdig assist device bij implantatie<sup>22</sup>

Tabel 1. INTERMACS patiëntenprofiel en tijdsinterval tot mechanische ondersteuning van de circulatie (MCS)

Profiel	Beschrijving	Interval tot MCS
1	Cardiogene shock (crash & burn)	< uren
2	Progressieve verslechtering ondanks continue inotropie toediening	< dagen
3	Stabiel maar inotropie afhankelijk – klinisch stabiel, geringe dosis inotropie	< weken
4	Recidiverende decompensatie	wkn tot mnd
5	“Exertion intolerant”. In rust klachtenvrij; NYHA klasse III B-IV	variabel
6	“Exertion limited”; NYHA klasse III	variabel
7	“Advanced NYHA III” klinisch zeer stabiel	geen kandidaat

LVAD implantatie met als doel destination therapy is gebaseerd op de INTERMACS profielen en gecontra-indiceerd bij:

- irreversibele eindorgaan schade
- onduidelijke neurologische status en een geringe of geen kans op herstel
- ernstige hemodynamische instabiliteit *zonder* mogelijkheid tot acute opvang
- coagulopathie anders dan het gevolg van leverstuwings
- langdurige beademing (langer dan 10 dagen) waarbij “ventilation acquired pneumonia” (VAP) en/ of kolonisatie is
- sepsis
- refractair rechterkamerfalen

Andere bijkomende risico factoren zijn ernstige psychosociale problemen, verslavingen en onvermogen van de patiënt om zich aan strikte regels met betrekking tot een medisch protocol te houden<sup>16</sup>. Het is belangrijk dat een patiënt psychisch in staat zal zijn om met de assist device, inclusief driveline verzorging en frequente batterij wissels om te gaan. Visuele en auditieve beperkingen kunnen een belangrijk obstakel vormen in de verzorging van het steunhart, tenzij er sprake is van een vrijwel continue aanwezig netwerk. Patiënten worden conform het harttransplantatie protocol op hun psychosociale status gescreend en waar nodig verwezen naar de psychiater ter uitsluiting van grote pathologie en indien noodzakelijk en mogelijk actieve medebehandeling.

Het is evenwel belangrijk om op te merken dat een deel van de bovengenoemde problemen ook kunnen worden veroorzaakt door de slechte functie van het hart. Als gevolg van de slechte functie kan ook de mentale toestand verslechteren. Het is dus van belang om patiënten door een ervaren hartfalen (harttransplantatie / LVAD) team zorgvuldig te screenen en waar nodig sociale netwerk van patiënten te beoordelen.

### EEN AANTAL RISICOFACTOREN VOOR MORTALITEIT NA DESTINATION THERAPY

#### Leeftijd

Hartfalen komt vaker voor bij oudere patiënten. Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op bijkomende comorbiditeit toe. Huang et al<sup>29</sup> toonde in een retrospectieve analyse van 222 LVAD patiënten aan dat er in de groep patiënten > 60 jaar een trend tot hogere sterfte was en een hoger risico op infecties, ischemische beroerte en respiratoire complicaties. Uit de baseline karakteristieken bleek dat de groep ouder dan 60 jaar in hun voorgeschiedenis vaker diabetes, hypertensie, eerdere hartoperaties en beroerte hadden in vergelijking tot jongere patiënten. Na correctie van deze factoren was oudere leeftijd niet langer een onafhankelijke voorspeller van de uitkomst. Voorts betrof het een patiënten cohort behandeld met een pulsatiele flow LVAD. Adamson et al<sup>30</sup> rapporteerde over 55 patiënten behandeld met een HeartMate II, waarbij 30 patiënten ouder waren dan 70 jaar (oudste patiënt was 87 jaar). De groep  $\geq 70$  jaar had een 1- en 2-jaars overleving van 75 % en 70 % en de groep < 70 jaar een 1 en 2 jaars overleving van 72 % en 65 %. Er was geen significant verschil in ligduur en complicaties. Tevens waren de verbetering van kwaliteit van leven en functionele capaciteit in deze sterk geselecteerde populatie vergelijkbaar. Deze resultaten werden bevestigd in een publicatie van Drews et al<sup>31</sup>. Daarom kan geconcludeerd worden dat kalender-leeftijd geen absolute contra-indicatie hoeft te zijn, maar dat een zeer zorgvuldige screening op co-morbiditeit noodzakelijk is.

#### Rechterkamerfunctie en pulmonale vaatweerstand

De rechterkamerfunctie is een belangrijke risicofactor bij LVAD implantatie. De incidentie van rechterkamerfalen is sterk wisselend en varieert tussen 7 % en 50 %, mede afhankelijk van de definitie van rechterkamerfalen<sup>16, 25</sup>. Ernstig rechterkamerfalen, zodanig dat implantatie van een rechtszijdig assist device noodzakelijk is, is de belangrijkste voorspeller van mortaliteit<sup>22</sup>. De functie van de rechterkamer in combinatie met de pulmonale vaatweerstand bepaalt de vulling van de linkerkamer en dus van het LVAD. Dit is van cruciaal belang in het handhaven van een adequate functie van de pomp en daarmee de perfusie van de eindorganen. Rechterkamerfalen na steunhart implantatie gaat gepaard met hoge peri-operatieve sterfte (19% - 43%) en langere ziekenhuis opname<sup>16, 25, 32-34</sup>. De rechterkamer krijgt tijdens LVAD implantatie te maken met meerdere factoren. De preload gaat stijgen door de flow die de pomp genereert, terwijl de afterload voor de rechterkamer gaat dalen door de ontlasting van de linkerkamer. Een te sterke ontlasting van de linkerkamer kan echter weer leiden tot

een verplaatsing van het interventriculair septum naar links waardoor afname van de septale bijdrage aan de rechterkamer slagvolume gecombineerd met toename van de tricuspidalis insufficiëntie. Tevens kan fors bloedverlies tijdens de operatie aanleiding geven tot stijgen van de pulmonale vaatweerstand waardoor de afterload voor de rechterkamer weer stijgt. Echocardiografisch onderzoek zowel pre- als per-operatief is dan ook essentieel<sup>16</sup>. Pre-operatieve hemodynamische monitoring is ook noodzakelijk. Enkele risicofactoren voor rechterkamerfalen zijn: CVD > 15 mm Hg, rechter ventrikel stroke work index (RVSWI): (gemiddelde pulmonaal druk – CVD) x slagvolume-index kleiner dan 300 mm Hg ml/m<sup>2</sup> en CVD/ PCWP > 0.63.

Pulmonale vaatweerstand speelt een minder grote rol als contra-indicatie bij LVAD implantatie dan bij harttransplantatie. Diverse onderzoeken naar de reversibiliteit van de pulmonale hypertensie na LVAD implantatie bevestigen dat dit in een groot aantal patiënten inderdaad voorkomt. Uit een retrospectieve analyse<sup>35</sup> van 145 patiënten met hartfalen en ernstig pulmonale hypertensie bleek LVAD implantatie gepaard te gaan met een significante daling van de pulmonaal drukken 6 maanden na implantatie. Zimpfer et al<sup>36</sup> vermelden vergelijkbare resultaten waardoor het in een aantal gevallen alsnog mogelijk was een harttransplantatie uit te voeren.

Inschatting van de kans op rechterkamerfalen en de noodzaak van rechtszijdige ondersteuning blijft in de praktijk soms heel lastig en berust voor een groot deel op de klinische ervaring van het behandelteam. Daarbij lijkt er zeker een plaats te zijn voor pre-operatieve hemodynamische optimalisatie middels ontwatering en het gebruik van phosphodiesterase-remmers iv.

### Bijkomend kleplijden<sup>16</sup>

#### *Mitralis insufficiëntie*

Door de continue ontleding van de linker kamer zal de invloed van de mitralisklepinsufficiëntie significant afnemen en geen invloed hebben op de circulatie. Correctie van de mitralisklepinsufficiëntie is dan ook niet noodzakelijk

#### *Mitralis stenose*

Een belangrijke MS leidt tot forse drukverhoging in de pulmonale circulatie en heeft een nadelige invloed op de vulling van het LVAD. De werking van het LVAD is afhankelijk van de preload ( voldoende vulling) en lage afterload. Een belangrijke MS dient daarom in combinatie met de assist device implantatie gecorrigeerd te worden.

#### *Mechanische prothese in mitralis positie*

Goed functionerende bioprothesen of mechanische prothesen in mitralis positie behoeven geen correctie. De aanwezigheid van een mechanische prothese vereist een hogere INR in verband met het verhoogde risico op thrombo-embolische complicaties.

#### *Aorta klep insufficiëntie*

De lage vullingsdruk in de linkerkamer als gevolg van de continue ontleding kan er toe leiden dat een pre-existent aanwezige aorta klep insufficiëntie toeneemt en zowel in de diastole als in de systole aanwezig is. Dit kan tot een snelle vulling van de linkerkamer leiden met als gevolg afname van de voorwaartse pomp-flow. Belangrijke aorta klep insufficiëntie moet dan ook tijdens de LVAD implantatie gecorrigeerd worden.

#### *Aortaklepstenose*

Een aortaklepstenose behoeft in het algemeen geen correctie omdat de circulatie vrijwel volledig via het LVAD gaat. Toch verdient het de voorkeur om een ernstige aorta klep stenose peroperatief te corrigeren doormiddel van een bioprothese. Bij acuut falen van het LVAD kan de natieve hartfunctie van levensbelang zijn.

#### *Kleprothesen in aorta positie*

Mechanische aortakleprothesen moeten tijdens de operatie vervangen worden door een bioprothese, vanwege het risico van trombose van de mechanische prothese en bijkomende trombo-embolische complicaties.

#### *Aorta pathologie: porseleinen aorta*

Een zogenaamde porseleinen aorta vormt een risico om de outflow graft aan te sluiten op de aorta. Daarnaast is er een verhoogd risico op cerebrale complicaties. Het is van belang om de ernst van de aortapathologie middels CT scan onderzoek vast te stellen.

#### *Tricuspidalisklepinsufficiëntie*

Gelet op het belang van de rechterkamer functie is het verstandig om een belangrijke tricuspidalisinsufficiëntie (graad III/IV) peroperatief op te heffen. Er is onduidelijkheid over de noodzaak om een minder ernstige tricuspidalisinsufficiëntie (graad I/II-III) te corrigeren. De ernst van de tricuspidalisinsufficiëntie en de mate van annulus dilatatie in relatie tot de rechterkamerfunctie zal daarom een belangrijke afweging moeten vormen om wel of niet tijdens LVAD implantatie chirurgisch de tricuspidalisinsufficiëntie op te heffen.

#### *Pulmonalisklep pathologie*

Afwijkingen van de pulmonalisklep hebben geen grote consequenties als de aandoening van beperkt hemodynamisch belang is.

### Cardiomyopathieën

#### *Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)*

Gezien het op de voorgrond staan van diastolische dysfunctie en de vaak kleine linkerkamer holte, is terughoudendheid geboden bij het implanteren van een LVAD in patiënten met hypertrofische cardiomyopathie. Bij kleine linkerkamer dimensies kan gemakkelijk suctie van de inflow canule ontstaan met als gevolg lage pomp-flow.

### *Restrictieve cardiomyopathie*

Voor een restrictieve cardiomyopathie gelden dezelfde overwegingen als voor patiënten met een hypertrofische cardiomyopathie waarbij de compliance van de kamer cruciaal is en een LVAD implantatie niet aantrekkelijk is.

### *Congenitale hartafwijkingen*

Bij aanwezigheid van congenitale hartafwijkingen zal de indicatie stelling in nauwe samenspraak met de specialist aangeboren hartafwijkingen ((kinder)cardioloog en cardiothoracaal chirurg) plaatsvinden. Een groot probleem zijn intracardiale shunts, die de werking van de LVAD nadelig kunnen beïnvloeden.

### *Chronisch obstructief longlijden (COPD)*

COPD is vooral preoperatief een groot risico wanneer er een sprake is van irreversibel lage FEV1 waarden ( $< 1.0$  l). Voorts bestaat er een verhoogd risico op recidiverende luchtweg infecties maar de incidentie daarvan is bij een goede hemodynamiek redelijk laag.

### *Overgewicht*

Ernstig overgewicht met een BMI  $> 30$  vormt een contra-indicatie voor harttransplantatie. Brewer et al<sup>37</sup> toonde echter in een studie van 896 patiënten aan dat overgewicht geen negatieve correlatie had met de overleving na steunhart implantatie. Het betrof een retrospectieve analyse van patiënten die in HeartMate II LVAD bridge to transplant en destination trials waren geïnccludeerd. Men onderscheidde 4 patiënten categorieën te weten: groep 1 met ondergewicht ( BMI  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup>); groep 2 met normaal gewicht ( $18.5$  kg/m<sup>2</sup>  $\leq$  BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>); groep 3 met obesitas (  $30$  kg/m<sup>2</sup>  $\leq$  BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>) en extreme obesitas ( BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>). Er was geen significant verschil in overleving, wel hadden de patiënten met een BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> een hogere incidentie van sepsis, driveline infecties en werden de patiënten met extreme obesitas vaker opgenomen. Interessant was dat obesitas en extreme obesitas vaker bij jongere patiënten voorkwam. Meer recente analyses uit de INTERMACS registratie identificeren een BMI  $> 32$  wel als nadelige factor na LVAD implantatie<sup>22</sup>.

### *Cachexie*

Hartfalen leidt vaak tot een slechte voedingstoestand van de patiënten. Markers van ondervoeding zijn BMI  $< 18$ ; laag albumine, laag totaal cholesterol, hematocriet en trombocyten getal. Er is een duidelijke negatieve correlatie tussen ondervoeding/ cachexie en succes van de implantatie<sup>37-39</sup>. In de eerder gerefereerde studie van Brewer et al<sup>37</sup> werd een relatie gevonden tussen ondergewicht en verhoogde incidentie van perioperatieve bloedingen en respiratoire insufficiëntie. Zorgvuldig dieet anamnese en maatregelen met betrekking tot herstel inclusief parenterale voeding moeten eerst succesvol zijn toegepast. Implantatie van een steunhart is bij persisteren van een slechte voedingsstaat gecontra-indiceerd.

### Eind orgaan schade

#### *Nierinsufficiëntie*

Chronisch nierfalen is een veelvoorkomende comorbiditeit bij patiënten met chronisch hartfalen. Hierbij is de eGFR (estimated glomerular filtration rate) een betere voorspeller van de ernst van het nierfalen dan het kreatinine gehalte<sup>40</sup>. Verlaagde nierperfusie door de combinatie van forward failure en verhoogde veneuze druk speelt hierbij een belangrijke rol. Daarnaast kan het gebruik van diuretica, MRA's en ACE-inhibitoren/ angiotensine receptor blokkers de nierfunctie verder doen verslechteren. In de meeste gevallen zal de nierfunctie bij herstelde hemodynamiek verbeteren. Een grote kans op persisteren van ernstig nierfalen na LVAD implantatie en daardoor kans op chronisch nierfunctie vervangende therapie is een contra-indicatie voor LVAD implantatie. Er bestaat een verhoogd risico op persistent chronisch nierfalen bij hogere leeftijd, een eGFR < 30 ml/kg/min bij herstelde hemodynamiek, diabetes mellitus met nefropathie en microalbuminurie, hypertensie, nefrogeen vasculair lijden en status na niertransplantatie<sup>41</sup>. Patiënten met een lage eGFR moeten door de nefroloog beoordeeld worden op de mogelijkheid van redelijk herstel van de nierfunctie. Tevens kan toediening van intraveneuze inotropica uitsluitend bieden over de ernst van de prerenale component van ernstig nierfalen.

#### *Leverfalen*

Leverfunctie stoornissen zijn veelal secundair aan rechterkamerfalen. Na LVAD implantatie kan er herstel optreden indien de rechterkamerfunctie verbetert. Levercirrhose als gevolg van chronisch rechterkamerfalen heeft een slechte prognose en zal na LVAD implantatie niet herstellen<sup>16</sup> en is daarom een contra-indicatie voor LVAD implantatie. Indien twijfel over de leverfunctie bestaat moet voorafgaande aan de LVAD implantatie een maag-darm leverarts worden geconsulteerd.

#### Coagulopathie

Bloedings problemen en thrombo-embolische complicaties spelen een belangrijke rol na LVAD implantatie. In het algemeen zijn de stollingsstoornissen het gevolg van het hartfalen met bijkomende leverfunctie stoornissen en het gebruik van orale anticoagulantia en of plaatjes remmers. Een trombocyten aantal < 50.000 of een anamnese met bloedingsproblemen wordt meestal als een relatieve contra-indicatie voor LVAD therapie beschouwd<sup>13</sup>. Een uitzondering vormt de patiënt met een iatrogene bloedingsneiging door gebruik van anticoagulantia, zoals bij de aanwezigheid van een mechanische kunstklep.

Als complicatie na LVAD implantatie kunnen trombo-embolieën ontstaan, met als meest ernstige complicatie cerebrale embolieën. Ter voorkoming worden de patiënten in principe ingesteld op coumarines in combinatie met een trombocyten aggregatie

remmer. Deze anti-thrombotische therapie, in combinatie met een verworven van Willebrand syndroom als gevolg van de shear-stress door de pomp, kan aanleiding geven tot gastro-intestinale bloedingen uit arterioveneuze malformaties. Het valt dan ook te overwegen kandidaten voor destination therapie volledig endoscopisch te onderzoeken.

### Psychosociale factoren

Destination therapie is een zeer intensieve behandeling die een hoge mate van coöperatie van de patiënt en zijn/haar directe omgeving vereist. De aanwezigheid van psychiatrische aandoeningen, verslaving problematiek en non-compliance dienen uitvoerig te worden beoordeeld. Ook het cognitief en motorisch functioneren en beoordeling van de maatschappelijke situatie inclusief de woonsituatie, dienen daarbij aan bod te komen<sup>13</sup>.

## SAMENVATTING

Chronisch hartfalen is een veel voorkomend ziektebeeld geassocieerd met een slechte prognose, verminderde kwaliteit van leven en frequente ziekenhuis opnames. De incidentie en prevalentie hiervan zal de komende decennia naar verwachting fors toenemen. Moderne medicamenteuze therapie, resynchronisatie therapie met of zonder een interne cardiale defibrillator en nieuwe chirurgische behandelingen hebben geleid tot een drastische afname van morbiditeit en mortaliteit. Ongeveer 10% van de patiënten zal echter ernstig invaliderend chronisch hartfalen ontwikkelen. Op dit moment is voor patiënten met eindstadium hartfalen een harttransplantatie de behandeling van keuze gelet op de goede kwaliteit van leven en de goede lange termijn overleving. Donor schaarste en lange wachttijden met potentieel verhoogde risico op overlijden van patiënten die op wachtlijst staan maakt harttransplantatie tot een bijna onmogelijke optie voor veel patiënten.

De wachtlijst sterfte heeft er toe geleid dat steeds meer mensen door middel van een assist device, het zgn. steunhart, overbrugd kunnen worden tot transplantatie. De resultaten van de “bridge-to-transplantation” patiënten groep zijn zeer goed, zowel met betrekking tot overleving na harttransplantatie maar ook blijken patiënten > 3 jaar succesvol overbrugd te kunnen worden. Technologische ontwikkelingen hebben de toepasbaarheid van de assist devices aanzienlijk vergroot. Destination therapie, waarbij patiënten behandeld worden met een assist device als alternatief voor harttransplantatie krijgt daardoor een steeds grotere plaats in het medisch behandelingspectrum.

Zorgvuldige screening waarbij alle behandelbare oorzaken opgespoord en behandeld moeten zijn, is daarbij essentieel. Selectie van de patiënten en timing van de operatie bepalen voor een belangrijk deel de uitkomst van deze intensieve en dure behandeling. Aandachtspunten daarbij zijn het beoordelen van de rechter kamer functie, uitsluiten van irreversibel eindorgaan schade, behandelen van decompensatie en ondervoeding



en psychische stabiliteit om jarenlang met een steunhart te kunnen leven. Aangezien hartfalen vooral oudere patiënten treft die ook andere bijkomende afwijkingen hebben zal deze behandeling waarschijnlijk voor een beperkt aantal patiënten (relatief jonge – en vitale patiënten) geschikt zijn.

De implantatie van de LVAD dient electief plaats te vinden waarbij de chirurgische vaardigheid en expertise van het multidisciplinaire hartfalen team met betrekking tot de behandeling en begeleiding van patiënten met ernstig hartfalen van groot belang zijn . De technologische ontwikkelingen van LVADs vereisen goede ondersteuning van een technische staf. De meeste patiënten hebben in een eerdere fase van het chronisch hartfalen een ICD geïmplanteerd gekregen. De pre-operatieve fase is van groot belang en vereist soms langdurige opname om patiënt hemodynamisch te stabiliseren en in goede voedingsstatus te krijgen.

Na de implantatie dient patiënt en familie getraind te worden in het omgaan met een LVAD naast een intensieve begeleiding in de poliklinische fase.

Technologische ontwikkeling van LVADs gaat snel. Waren de eerste devices nog zo groot dat zij buiten het lichaam bleven van de patiënt, de huidige apparaten kunnen volledig intrathoracaal worden geïmplanteerd. De energie voorziening middels batterijen is nog een beperking aangezien deze een percutane verbinding met het apparaat noodzakelijk maken. Daarmee is de kans op infecties vergroot. De komende jaren kan nog veel vooruitgang worden geboekt. Er worden nu al nog kleinere apparaten ontwikkeld die de hartfunctie geheel of gedeeltelijk kunnen overnemen.

## INDICATIES VOOR DESTINATION THERAPIE MET CONTINUOUS FLOW LVAD

Samengevat betreft het patiënten met een indicatie voor harttransplantatie die vanwege een niet cardiale contra-indicatie zijn afgewezen.

Indicatie Harttransplantatie:

- 1) Patiënt in ernstig invaliderend hartfalen, NYHA klasse IIIB-IV ondanks maximale medicamenteuze therapie en waar nodig devices en operatieve correcties van aangetoonde cardiale pathologie. Medicamenteuze therapie bestaat voor zover patiënt verdraagt uit diuretica/ ACE-I/ ARB; bèta blockers; aldosteron antagonisten (MRA's).
- 2) LVEF < 30 % (bij systolisch hartfalen)
- 3)  $VO_2 \text{ max} \leq 12 \text{ ml/ kg/min}$  of met  $RER^* > 1.05$  (< 14 ml/kg/min indien beta-blokker intolerant) of < 50 % voorspeld van normaal voor leeftijd en geslacht
- 4) Chronische of intermitterende toediening van inotropie noodzakelijk ter voorkoming van eindorgaan (nier en lever)-falen

\* *Respiratory Exchange Ratio*

## Contra-indicaties voor Destination Therapie

1. patiënten in acute cardiogene shock of circulatoir arrest die niet kunnen worden opgevangen met inotropica, intra-aortale ballonpomp of short-term MCS
2. neurologische pathologie met ernstige invaliditeit of onzeker beloop
3. patiënten met hoge beademingsvoorwaarden
4. patiënten met een andere bijkomende ziekte waardoor beperkte (< 2 jaar) levensverwachting
5. patiënten met ernstige ondervoeding cq cachexie die niet te corrigeren is
6. patiënten met ernstige eindorgaan schade; nierfunctie met eGFR < 30 ml/min die niet zal herstelt bij verbeterde hemodynamiek; ernstig leverfalen / lever cirrhosis of portale hypertensie; ernstig COPD met FEV1 < 1 liter
7. patiënten met symptomatische cerebrovasculaire pathologie in de afgelopen 180 dagen of ernstige rest schade of arterie carotis stenose > 80 % die niet gecorrigeerd kan worden
8. patiënten met ernstige neuromusculaire pathologie
9. patiënten met ernstige perifeer vaatlijden of nog niet gecorrigeerd aneurysma aorta thoracaal en/ of abdominaal > 5 cm
10. patiënten met cardiothoracale ingreep < 30 dagen geleden
11. patiënten met een systemische infectie of verhoogd risico er op
12. actieve bloeding
13. ernstig rechterkamerfalen niet reagerend op behandeling met hoge kans op noodzaak plaatsen van RVAD
14. ernstig verkalkte Aorta Ascendens (porseleinen aorta)
15. hypertrofische cardiomyopathie; restrictieve cardiomyopathie en complexe congenitale hartgebreken
16. patiënten met ernstige trombocytopenie <  $50.000 \times 10^9 / L$
17. intolerantie voor levenslange behandeling met coumarine derivaten en plaatjes aggregatie remmers
18. psychosociale factoren; zoals non-compliance- verslaving- psychosen- afwezigheid van sociaal netwerk; onvermogen om protocol toe te passen en adequaat te reageren op alarmeringen van de LVAD

### Kwaliteitseisen aan LVAD-implanterende centra

---

Het toepassen van LVAD therapie is alleen mogelijk binnen een programma van geïntegreerde zorg voor eindstadium hartfalen (advanced heart failure). Dit omvat optimaliseren van medicamenteuze therapie en device en evaluatie voor harttransplantatie<sup>42</sup>. Ook eventuele andere chirurgische opties of een palliatief traject kunnen daarbij aan bod komen.

De ervaring met verwijzing van patiënten voor harttransplantatie heeft ook geleerd dat een groot deel van deze patiënten met behulp van een geoptimaliseerde en geïndividualiseerde behandeling langdurig een goede kwaliteit van leven kunnen hebben, zodanig dat harttransplantatie of LVAD implantatie (nog) niet nodig is.

Deze intensieve behandeling van patiënten met ernstig hartfalen vereist een team van toegewijde specialisten met uitgebreide kennis en ervaring en 24/7 beschikbaarheid. Een dergelijk team behoort in elk geval te bestaan uit cardiologen, cardio-thoracaal chirurgen en gespecialiseerde LVAD-verpleegkundigen en technici<sup>43</sup>. Daarnaast is het noodzakelijk dat er vanuit diverse andere specialismen betrokkenen zijn met affiniteit voor deze patiëntenpopulatie. Het gaat hier o.a. om de cardio-anaesthesie, perfusie, intensivisten, infectieziekten en hematologie.

Daarbij is het van belang te benadrukken dat de uitkomst van deze zeer complexe behandeling vooral wordt bepaald door de patiëntselectie en de ervaring en expertise van het behandelteam<sup>23, 44</sup>. De omvang van het centrum en aantal implantaties speelt hierin dan ook een essentiële rol<sup>45</sup>. Dit heeft enerzijds betrekking op de leercurve van de implantaties zelf, maar anderzijds ook op postoperatieve zorg en de lange termijn zorg na ontslag uit het ziekenhuis.

Aangezien behandeling met LVADs een uiterst kostbare behandeling is, dient concentratie van zorg het uitgangspunt te zijn om optimale kwaliteit en daarmee kosteneffectiviteit te waarborgen. De kosten-effectiviteit van de huidige generatie continuous-flow pompen is duidelijk beter dan van de oudere pulsatiele pompen, maar blijft nog steeds lager dan de gebruikelijk geaccepteerde behandelingen<sup>46</sup>. Belangrijke factoren hierin zijn de duur van de overleving na implantatie en de kosten van rehospitalisatie. Ook het functioneel herstel speelt hierin een rol.

Teveel verdunning van kennis en ervaring zal aanleiding geven tot verslechtering van de huidige goede resultaten, met ingrijpende gevolgen op de kosteneffectiviteit<sup>42</sup>.

Met betrekking tot de lange termijn follow-up zal het centrum rekening moeten houden met een snel groeiende groep patiënten die intensieve begeleiding vereist. Er moet voor de patiënten continue en laagdrempelige telefonische bereikbaarheid zijn van gespecialiseerde LVAD-verpleegkundigen en technici, met de mogelijkheid te allen tijde cardio-thoracaal chirurgen of cardiologen te raadplegen. Regelmatig zijn ongeplande

consultaties en klinische observaties van de LVAD-patiënten noodzakelijk. Dit kan verstrekende consequenties op de logistiek van de afdeling hebben. Met name infecties, bloedingen en thrombo-embolische complicaties treden frequent op en vereisen vaak een uitgebreide, multidisciplinaire behandeling. Chronische infecties worden vaak ook thuis behandeld in samenwerking met de afdeling thuiszorgtechnologie.

Vanuit het centrum zal ook instructie dienen te worden gegeven in de woonomgeving van de patiënt, vooral aan mantelzorgers, de huisarts en de regionale ambulance organisatie.

Mechanische ondersteuning van de circulatie is een relatief jong vakgebied dat nog volop in ontwikkeling is. Hiervoor is het zeer belangrijk dat participerende centra actief bijdragen aan uitbreiding van kennis en ervaring met deze technologie. Centrale registratie van patiënt gegevens is daarbij een basisvoorwaarde (bijv. NCDR, Euromacs, Intermacs), maar daarnaast dient ook veel aandacht te worden besteed aan lange termijn follow-up, met name gericht op functioneel herstel en kwaliteit van leven<sup>11,47</sup>.

**KWALITEITSEISEN**

1. Aantoonbare ervaring met de behandeling van patiënten met eindstadia van hartfalen (advanced heart failure) en kortdurende mechanische ondersteuning van de circulatie. Er worden per jaar in het centrum minstens 10 patiënten ondersteund met enige vorm van mechanische ondersteuning, anders dan IABP.
2. Er is een geformaliseerde samenwerkingsovereenkomst met een harttransplantatiecentrum. Potentiële kandidaten voor destination therapie worden in een transplantatiecentrum besproken.
3. Aantoonbare ervaring met CRT-D en ICD implantaties en de follow-up van patiënten met deze devices. Het minimaal aantal implantaties dient 120 per jaar te bedragen, waarvan minstens 20 biventriculaire pacemakers.
4. Aantoonbare ervaring met chirurgische en catheterinterventies voor hartfalen. Het minimum aantal patiënten dat een CABG, klepoperatie of PCI ondergaat met een EF  $\leq$  20% is 20. Het minimum aantal linkerkamer operaties (aneurysmectomie of reconstructie) is 5 per jaar.
5. 3 toegewijde hartfalen cardiologen, voldoende getraind in advanced heart failure, inclusief mechanische ondersteuning van de circulatie. Dit komt overeen met een "level 3" gecertificeerde cardioloog volgens de ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training<sup>1</sup>.
6. 3 toegewijde cardiothoracaal chirurgen voldoende getraind op het gebied van advanced heart failure, inclusief het gebruik van kortdurende en lange termijn LVADs. De minimale ervaring per centrum bedraagt de implantatie van 35 LVADs in 36 maanden.
7. 3 toegewezen LVAD-verpleegkundigen of technici per 25 LVAD-patiënten.
8. Het team is permanent (24/7) bereikbaar.
9. Toegewijde cardio-anaesthesisten, perfusionisten en intensivisten met speciale ervaring op het gebied van behandeling van patiënten met eindstadia van hartfalen.
10. Level-3 Intensive-Care met IC-verpleegkundigen met ervaring op het gebied van kortdurende en langdurige mechanische ondersteuning van de circulatie.
11. Aanwezigheid van specialisten op het gebied van nefrologie, neurologie, infectieziekten, immunologie en oncologie met ervaring op het gebied van comorbiditeit, gerelateerd aan harttransplantatie en/of eindstadium hartfalen.
12. Verplichting tot registratie van LVAD implantaties en uitkomsten in een centrale database.
13. Vastleggen van beleid in procedures en protocollen.
14. Een startend centrum dient binnen 2 jaar te voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen.
15. Startende centra dienen zelf voldoende ervaring op te bouwen bij andere Nederlandse en/of buitenlandse LVAD centra. Er dient een prospectieve risicoanalyse te worden verricht die goedgekeurd is door het eigen instituut.

## Referenties

---

1. Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT, et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(5):424-453.
2. Hartstichting N. Jaarverslag Available: <http://jaarverslag2011.hartstichting.nl/media/docs/Jaarverslag%202011.pdf>.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-692.
4. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal*. 2007;154(2):260-266.
5. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2003;9(3):180-187.
6. de Jonge N, Kirkels JH, Klopping C, et al. Guidelines for heart transplantation. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2008;16(3):79-87.
7. Klein P, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34(6):1149-1157.
8. Wijnmaalen AP, Roberts-Thomson KC, Steven D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after left ventricular reconstructive surgery for ischemic cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(1):10-17.
9. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(10):1078-1094.
10. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1435-1443.
11. Pruijsten RV, Lok SI, Kirkels HH, et al. Functional and haemodynamic recovery after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices in comparison with pulsatile left ventricular assist devices in patients with end-stage heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;14(3):319-325.
12. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(2):357-361.
13. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(22):2648-2667.
14. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *The New England journal of medicine*. 2009;361(23):2241-2251.
15. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(2):117-126.

16. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(4 Suppl):S1-39.
17. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007;116(5):497-505.
18. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1375-1382.
19. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, et al. Ventricular assist devices the challenges of outpatient management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(18):1647-1659.
20. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(2):115-123.
21. Miller LW. Left ventricular assist devices are underutilized. *Circulation*. 2011;123(14):1552-1558; discussion 1558.
22. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(3):584-603; discussion 597-588.
23. Slaughter MS, Meyer AL, Birks EJ. Destination therapy with left ventricular assist devices: patient selection and outcomes. *Current opinion in cardiology*. 2011;26(3):232-236.
24. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. Can the Seattle heart failure model be used to risk-stratify heart failure patients for potential left ventricular assist device therapy? *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(3):231-236.
25. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *European journal of heart failure*. 2010;12(5):434-443.
26. Klotz S, Vahlhaus C, Riehl C, et al. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(1):45-52.
27. Lietz K, Miller LW. Destination therapy: current results and future promise. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;20(3):225-233.
28. Teuteberg JJ, Ewald GA, Adamson RM, et al. Risk assessment for continuous flow left ventricular assist devices: does the destination therapy risk score work? An analysis of over 1,000 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(1):44-51.
29. Huang R, Deng M, Rogers JG, et al. Effect of age on outcomes after left ventricular assist device placement. *Transplantation proceedings*. 2006;38(5):1496-1498.
30. Adamson RM, Stahovich M, Chillcott S, et al. Clinical strategies and outcomes in advanced heart failure patients older than 70 years of age receiving the HeartMate II left ventricular assist device: a community hospital experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(25):2487-2495.
31. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, et al. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *European journal of heart failure*. 2010;12(9):990-994.
32. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, et al. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2163-2172.
33. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2008;27(12):1286-1292.



34. Puwanant S, Hamilton KK, Klodell CT, et al. Tricuspid annular motion as a predictor of severe right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2008;27(10):1102-1107.
35. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(4):971-977.
36. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;133(3):689-695.
37. Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar CB, et al. Extremes of body mass index do not impact mid-term survival after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(2):167-172.
38. Musci M, Loforte A, Potapov EV, et al. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86(4):1236-1242.
39. Holdy K, Dembitsky W, Eaton LL, et al. Nutrition assessment and management of left ventricular assist device patients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(10):1690-1696.
40. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circulation Heart failure*. 2012;5(3):309-314.
41. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, et al. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(1):26-36.
42. Stewart GC, Stevenson LW. Keeping left ventricular assist device acceleration on track. *Circulation*. 2011;123(14):1559-1568; discussion 1568.
43. Felix SE, Martina JR, Kirkels JH, et al. Continuous-flow left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: points of interest for the daily management. *European journal of heart failure*. 2012;14(4):351-356.
44. Ascheim DD, Gelijns AC, Rose EA. Innovation with experience using implantable left ventricular assist devices. *Circulation Heart failure*. 2009;2(1):1-2.
45. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Impact of center volume on outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy: analysis of the Thoratec HeartMate Registry, 1998 to 2005. *Circulation Heart failure*. 2009;2(1):3-10.
46. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, et al. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circulation Heart failure*. 2012;5(1):10-16.
47. Brouwers C, Denollet J, de Jonge N, et al. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: a systematic review and recommendations for clinical research and practice. *Circulation Heart failure*. 2011;4(6):714-723.