

Grundlagen, Indikationen und Ergebnisse

Kardiale Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) stellt einer der grossen Erfolge in der Herzinsuffizienztherapie der letzten 10 Jahre dar. Sie hat zum Ziel, durch biventrikuläre Stimulation die Dyssynchronie zu korrigieren.

+ La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) est l'un des grands succès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque au cours des 10 dernières années. Elle a l'objectif de corriger les asynchronismes par stimulation biventriculaire.

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) hat eine Prävalenz von ca. 2% in der erwachsenen westlichen Bevölkerung und steigt mit zunehmendem Alter (>10% bei Alter >70 Jahren). Die Hälfte dieser Patienten hat eine sogenannte systolische Herzinsuffizienz, welche durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion charakterisiert ist. Ursachen dafür ist in erster Linie die koronare Herzkrankheit, aber auch verschiedene Kardiomyopathien (z.B. Dilatative Kardiomyopathie, Non-Compaction-Kardiomyopathie etc.).

Die medikamentöse Therapie, insbesondere die Blockade der neuro-humoralen Systeme (Renin-Angiotensin-Aldosteron System, Sympathisches Nervensystem), stellt die Grundlage der Herzinsuffizienzbehandlung dar. Bis zur Einführung dieser Therapien in den 90er-Jahren verstarben bis zu 70% der Patienten innerhalb von 5 Jahren. Die Anwendung von ACE-Hemmern, Betablocker und Aldosteron-Antagonisten hat die Prognose signifikant verbessert und die Anzahl der Herzinsuffizienzhospitalisationen drastisch gesenkt (1). Trotz optimaler medikamentöser Therapie kommt es oft zu einer mehr oder weniger raschen progressiven Verschlechterung. Neue Therapiemöglichkeiten müssen deshalb gesucht werden.

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine solche Möglichkeit und stellt eine der grossen Erfolgsgeschichten in der Herzinsuffizienztherapie der letzten 10 Jahre dar. Im Folgenden soll das Prinzip der biventrikulären Stimulation (CRT), sowie die heutigen Indikationen und die Ergebnisse besprochen werden.

Was ist die kardiale Resynchronisationstherapie?

Nahezu ein Drittel der Patienten mit schwer eingeschränkter Auswurfleistung (meist definiert als <35%) haben einen Linksschenkelblock, welcher per se mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Im Normalfall erfolgt die elektrische Aktivierung über das schnelle Reizleitungssystem (das sog. His-Purkinje-System), was zu einer praktisch simultanen Aktivierung der Ventrikel sowie der Segmente innerhalb des linken Ventrikels führt. Ist der linke Schenkel blockiert, erfolgt die Erregungsausbreitung primär über den rechten Schenkel. Das interventrikuläre Septum sowie der rechte Ventrikel werden so zuerst und die lateralen und posterioren Segmente des linken Ventrikels verzögert aktiviert. Man spricht dabei von kardialer Dyssynchronie. Diese führt unter anderem zu einer ungünstigen Ventrikelmechanik und in der Folge zur Verschlechterung der Auswurfleistung.



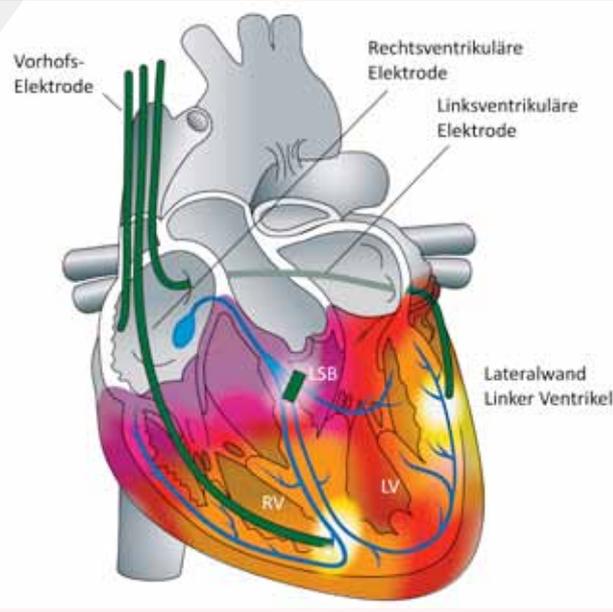
PD Dr. med.
David Hürlimann
Zürich

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), auch biventrikuläres Pacing genannt, hat nun zum Ziel, diese Linksschenkelblock-bedingte Dyssynchronie zu korrigieren. Die Idee dabei ist, durch simultane Stimulation des interventrikulären Septums und der Lateralwand des linken Ventrikels eine synchrone Aktivierung des Herzens zu erreichen (Abb. 1).

Die Implantation eines CRT-Systems ist vergleichbar mit einer Implantation eines konventionellen Schrittmachers oder ICD. Der Eingriff erfolgt in Lokalanästhesie und bei Bedarf leichter Analgosedation. Über die Vena subclavia wird zuerst eine Elektrode im rechten Ventrikel und rechten Vorhof analog einem Herzschrittmacher implantiert. Die Implantation der linksventrikulären Elektrode stellt die Hauptherausforderung dar. Das Ostium des Koronarsinus wird mittels eines speziell geformten Führungskatheters sondiert. Nach erfolgreicher Sondierung wird das Koronarvenensystem mit Kontrastmittel (analog der Koronarangiographie) dargestellt. Die Anatomie kann – wie bei Venen üblich – sehr variabel sein. Mit einem PTCA-Draht wird dann die laterale oder posteriore Koronarvene sondiert, und anschliessend kann die Elektrode darüber in

ABB. 1 Schematische Darstellung eines CRT-Systems

LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel, RA: rechter Vorhof



(modifiziert nach 5)

die gewünschte Position gebracht werden. In seltenen Fällen finden sich keine geeigneten Venen, und es muss eine epikardiale Elektrode über einen minimal-invasiven Zugang (wir bevorzugen den thorakoskopischen Zugang) am Herz angebracht werden (Abb. 2).

Was sind die Indikationen für eine CRT?

Seit dem ersten Fallbericht 1994 wurden die Effekte des CRT in mehr als 6000 Patienten im Rahmen randomisierter Studien untersucht. Frühe Studien zeigten übereinstimmend eine Verbesserung der funktionellen Kapazität (bezüglich NYHA-Klasse, 6-Min. Gehstest, Quality of life) und ein positives Remodeling (Verbesserung der EF, Abnahme des LV-Volumens). Im Jahre 2004 (COMPANION-Studie) und 2005 (CARE-HF-Studie) konnte dann erstmals auch eine eindruckliche Senkung der Mortalität, sowie eine Reduktion von Herzinsuffizienzhospitalisationen bei Patienten mit einer QRS-Verbreiterung (> 120 ms) und einer NYHA-Klasse III-IV gezeigt werden. Diese Studien führten zum Durchbruch der CRT und zu ihrer Aufnahme in die Therapierichtlinien. In den folgenden Jahren kamen mehrere Studien dazu, und die Richtlinien wurden laufend erweitert und angepasst. Alleine in den letzten 3 Jahren waren es 3 aktualisierte Versionen, was es teils auch für den Experten nicht einfach macht, den Überblick zu behalten. Im Folgenden wird nun auf die aktuellsten ESC-Richtlinien 2013 eingegangen (2.) Die Indikationen werden grob auf 3 Patientengruppen aufgeteilt: Patienten im (1) Sinusrhythmus, (2) mit Vorhofflimmern und (3) mit Schrittmacherindikation.

Patienten im Sinusrhythmus

Die meisten Studien wurden bei Patienten mit Sinusrhythmus durchgeführt. Anfänglich wurden ausschliesslich Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV)

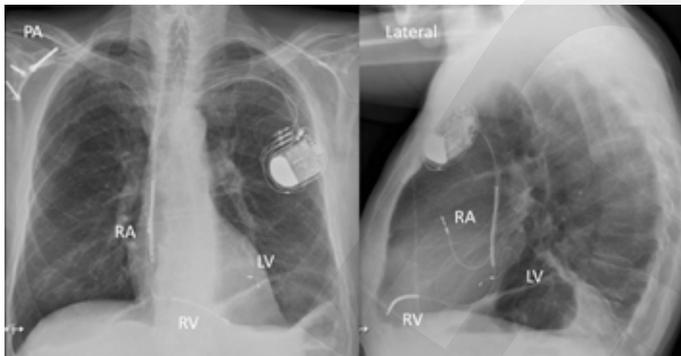


Abb. 2: PA und seitliches Röntgenbild eines Patienten mit einem CRT-D. Man beachte die posteriore Lage der LV-Elektrode im Seitenbild

| ABB. 3 CRT-Indikationen bei Sinusrhythmus | |
|---|--|
| NYHA II-IV, Sinusrhythmus, LVEF < 35% | |
| LSB | • QRS > 150ms I / A |
| | • QRS = 120 - 150ms I / B |
| Non-LSB | • Non-LSB > 150ms Ila / B |
| | • Non-LSB = 120 - 150ms Ilb / B |
| + / - ICD | |

eingeschlossen. Es schien jedoch intuitiv logisch, dass auch bei oligosymptomatischen Patienten die Korrektur der Dyssynchronie durch CRT zu einer Verbesserung der Ventrikelfunktion führen würde. Gleich drei grosse prospektiv randomisierte Studien haben diese Fragestellung untersucht (REVERSE, MADIT-CRT und RAFT). Erstere zwei konnten eine vergleichbare Wirkung des CRT auf das linksventrikuläre Remodeling (Verbesserung der EF und Abnahme des LV-Volumens) zeigen. Zudem wurde die Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen signifikant (gegenüber ICD alleine) reduziert. Die RAFT-Studie konnte schliesslich auch eine Verbesserung des Überlebens aufzeigen. Aufgrund dieser Daten wurden die NYHA-Klassen II-IV in den neuen Richtlinien als eine Gruppe zusammengefasst (Klasse-I-Indikation).

In den meisten Studien wurde eine reine QRS-Verbreiterung von >120ms – unabhängig vom Blockbild (LSB, RSB oder unspezifische Leitungsstörung) – als Einschlusskriterium verwendet. In verschiedenen Subgruppen-Analysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem LSB ein besseres Ansprechen auf CRT zeigten. Dies macht auch pathophysiologisch Sinn, da wir mit der linksventrikulären Elektrode die verspätete Aktivierung der lateralen Wandabschnitte korrigieren. Da die Studien aber nicht primär zur Beantwortung dieser Fragestellung angelegt wurden, kann keine definitive Antwort gegeben werden. In den Richtlinien wird dem Umstand Rechnung getragen, und die Patienten werden in „LSB“ und „Nicht-LSB“ unterteilt, wobei die letztgenannte Gruppe lediglich eine Klasse-II-Indikation erhielt. Es deckt sich auch durchaus mit unseren Erfahrungen, dass z.B. Patienten mit einem RSB meist ungenügend auf eine CRT ansprechen. Wir verwenden die Therapie daher nur in Ausnahmefällen bei RSB (Abb. 3).

Des Weiteren stellte sich lange Zeit die Frage, ob die CRT nicht auch bei Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex (< 120 ms), aber echokardiographisch nachgewiesener Dyssynchronie von Nutzen sein könnte. Dies wurde in der 2013 publizierte Echo-CRT-Studie untersucht. Es zeigte sich, dass die CRT bei diesen Patienten keinerlei Vorteil gegenüber einem alleinigen ICD zeigte, so dass diese Patientengruppe nicht für eine CRT in Frage kommt (3).

Patienten mit Vorhofflimmern

Bis zu einem Drittel der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz haben ein Vorhofflimmern. Das Problem der CRT bei diesen Patienten ist die eigene, meist rasche intrinsische AV-Leitung, die dazu führt, dass der linke Ventrikel nur ungenügend biventrikulär stimuliert werden kann. Falls eine Frequenzkontrolle medikamentös nicht gelingt – was nicht selten der Fall ist – muss eine AV-Knotenablation durchgeführt werden, um eine genügende biventrikuläre Stimulation (nahezu 100%) zu ermöglichen. Dies wird auch in den aktuellen Richtlinien gefordert. Wir erachten es daher als sinnvoll, die potenzielle AV-Knotenablation bereits bei der Vorbesprechung zur CRT-Implantation zu thematisieren. Gelingt eine fast 100-prozentige biventrikuläre Stimulation, sind die Ergebnisse dieser Patienten ebenfalls sehr gut (Abb. 4).

Patienten mit Schrittmacherindikation

Die konventionelle rechtsventrikuläre Stimulation hat elektrisch eine ähnliche Wirkung wie ein LSB. Die apikal/septale Lage der rechtsventrikulären Elektrode führt zu einer frühen Depolarisation des Septums und einer verspäteten Aktivierung der lateralen Segmente. Eine biventrikuläre Stimulation kann diese Dyssynchronie

ABB. 4 CRT-Indikationen bei Vorhofflimmern

- LVEF < 35%, NYHA III-IV, QRS > 120ms **Ila / B**
- Praktisch 100% biV Stimulation möglich
- AV-Knotenablation, falls nahezu 100% biventrikuläre Stimulation nicht erreicht wird **Ila / B**
- Patienten mit unkontrollierbarem tachykardem Vorhofflimmern, die für AV-Knotenablation vorgesehen sind + reduzierte LVEF **Ila / B**

+ / - ICD

ABB. 5 CRT bei Schrittmacher

Upgrade von Schrittmacher oder ICD bei

- NYHA III – IV, LVEF < 35%, hoher Stimulationsanteil **I / B**

Schrittmacherindikation und:

- Eingeschränkte LVEF und zu erwartender hoher Stimulationsanteil (z.B. bei AV-Block III) **Ilb / B**

+ / - ICD

nie wirksam korrigieren. In den Richtlinien kommen zwei Gruppen dafür in Frage: 1) Patienten, bei denen sich unter häufiger rechtsventrikulärer Stimulation die EF deutlich verschlechtert hat (<35%). Wir konnten in einer Studie kürzlich zeigen, dass, wenn man diese Patienten auf eine CRT aufrüstet (CRT-Upgrade), sie in vergleichbarem Masse davon profitieren wie die „klassischen“ Patienten mit Linksschenkelblock (4). 2) Es wird heute empfohlen, bei Patienten mit eingeschränkter EF (<45%) und Schrittmacherbedürftigkeit bei AV-Block direkt ein CRT-System zu implantieren, um sie vor den negativen Effekten der häufigen rechtsventrikulären Stimulation zu schützen (Abb. 5).

Insbesondere die „Non-Responder“ sollten durch erfahrene Spezialisten genau untersucht werden, um die Gründe zu eruieren und mögliche Optimierungen durchzuführen.

PD Dr. med. David Hürlimann

Leiter Schrittmacher/Devices
HerzKlinik, Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich
david.huerlimann@hirslanden.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

CRT-D oder CRT-P?

CRT-Geräte gibt es sowohl als Schrittmacher (CRT-P) oder in Kombination mit einem Defibrillator (CRT-D). Die meisten Patienten die für eine CRT qualifizieren, haben gleichzeitig eine Indikation für einen Defibrillator (ICD); daher werden in ca. 90% der Fälle CRT-D-Geräte implantiert. Eine der wichtigsten CRT-Studien, die CARE-HF-Studie, wurde mit CRT-P-Geräten durchgeführt und konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Mortalität aufzeigen, was zeigt, dass ein positives Remodeling des Herzens durch biventrikuläre Stimulation auch zu weniger Rhythmusstörungen führt. Es ist also durchaus vertretbar, insbesondere auch bei älteren Patienten, auf einen ICD zu verzichten. Es gibt dazu aber auch in den Richtlinien keine ganz klaren Empfehlungen, und die Frage muss immer individuell mit dem Patienten besprochen werden.

Ergebnisse der CRT

Nahezu 80% der Patienten sind klinische Responder (Verbesserung der NYHA-Klasse etc.), in ca. 70% findet sich ein positives Remodeling (Abnahme des LV-Volumens, Zunahme der EF). Von den verbleibenden ca. 25% der Patienten zeigen gewisse eine Stabilisierung (sog. „Non-progressor“), andere verschlechtern sich trotz CRT (sog. „Non-responder“). Günstige Voraussetzungen für ein gutes Ansprechen sind Linksschenkelblock, nicht-ischämische Genese der Kardiopathie, Implantation der Elektrode in einem lateralen/posterioren (nicht-apikalen) Segment des linken Ventrikels. Übereinstimmend zeigen die Studien (wie auch unsere eigenen Daten), dass Patienten mit einer ischämischen Genese etwas schlechter auf eine CRT ansprechen. Insbesondere beim Vorliegen von grösseren Narbengebieten ist die Möglichkeit eines Remodelings eingeschränkt. Wichtig ist zudem die optimale Einstellung/Programmierung der Geräte, um einen maximalen Nutzen zu erreichen.

Take-Home Message

- Die Herzinsuffizienz hat eine Prävalenz von ca. 2% in der Bevölkerung und steigt mit zunehmendem Alter
- Ca. 30% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz haben einen Linksschenkelblock, welcher zur kardialen Dyssynchronie mit Verschlechterung der Pumpleistung führt
- Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat zum Ziel, durch biventrikuläre Stimulation die Dyssynchronie zu korrigieren
- Grosse Studien haben gezeigt, dass die CRT sowohl die Morbidität als auch die Mortalität signifikant senkt
- Indikationen für CRT sind: Herzinsuffizienz NYHA II-IV, EF < 35%, QRS > 120 ms (idealerweise LSB)

Message à retenir

- L'insuffisance cardiaque a une prévalence d'environ 2% dans la population générale et augmente avec l'âge
- Environ 30% des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère ont un bloc de branche gauche, ce qui conduit à un asynchronisme cardiaque avec une détérioration de la puissance de la pompe
- Le thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) a l'objectif de corriger les asynchronismes par stimulation biventriculaire.
- De vastes études ont montré que la CRT diminue significativement à la fois la morbidité et la mortalité
- Les indications pour la CRT sont: l'insuffisance cardiaque congestive, NYHA II-IV, FE <35%, QRS > 120 ms (idéalement LSB)

Literatur:

1. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119(4):515-523.
2. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*.34(29):2281-2329.
3. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*.369(15):1395-1405.
4. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J*.31(12):1477-1485.
5. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet*.378(9792):722-730.