

Behandlung der Herzinsuffizienz

Stellenwert der Device-Therapie

Verschiedene kardiale Grunderkrankungen führen mit ihrem Fortschreiten zu einer Herzinsuffizienz. Grundpfeiler der Therapie ist eine optimal ausgebaute Medikation (OMT). Verschiedene implantierbare Geräte (engl: «Devices») bieten weitere Möglichkeiten für Therapie und Überwachung der Herzinsuffizienz.



Diverses maladies sous-jacentes cardiaques conduisent avec leur progression vers l'insuffisance cardiaque. La pierre angulaire de la thérapie est une médication optimale développée (TMO). Divers dispositifs implantables (en anglais: «Devices») fournissent d'autres options pour le traitement et la surveillance de l'insuffisance cardiaque.

Kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT)

Rund 30% der herzinsuffizienten Patienten entwickeln einen Schenkelblock. Vor allem bei Patienten mit einem Linksschenkelblock kommt es zu einer elektrischen und mechanischen Dyssynchronie, da es zunächst zur Depolarisation des septalen Myokards und erst verzögert auch der Lateralwand kommt. Durch die simultane Stimulation beider Ventrikel über eine konventionelle rechtsventrikuläre und eine linksventrikuläre Elektrode, die über den Koronarsinus epikardial an der Lateralwand des linken Ventrikels zu liegen kommt, kann eine «Resynchronisation» erzielt werden.

Für verschiedene Patientengruppen wurde eine deutliche Reduktion von Morbidität und Mortalität sowie eine verbesserte Lebensqualität nachgewiesen. In der grössten CRT-Studie MADIT-CRT (1) wurden Patienten mit schwer eingeschränkter

linksventrikulärer Funktion (LVEF < 30%), QRS-Breite > 130 ms und milden Herzinsuffizienz-Symptomen (NYHA I/II) untersucht. Im Vergleich zu Patienten, die lediglich einen ICD erhielten, kam es nach einem mittleren Follow-up von 5.6 Jahren für die CRT-Patienten mit Linksschenkelblock zu einer relativen Mortalitätsreduktion von 41%. Bezüglich nicht fataler Herzinsuffizienz-Ereignisse (mit ambulanter intravenöser Behandlung oder Krankenhausaufenthalt (2)) betrug die relative Risikoreduktion 62%. Andererseits konnte für Patienten ohne Linksschenkelblock (RSB oder unspezifischer Block) kein Benefit der CRT-Therapie nachgewiesen werden.

Die RethinQ-Studie (3) zeigte bereits im Jahr 2007, keinen Benefit für Patienten mit einem QRS-Komplex < 120 ms. Eine Meta-Analyse von fünf randomisierten Studien (4) unterstrich 2013 die Korrelation zwischen QRS-Dauer und Nutzen der CRT-Therapie. Während bei vielen früheren Studien eine QRS-Breite von > 120 ms als Einschlusskriterium galt, wurde zuletzt auch der Nutzen der CRT-Therapie für eine QRS-Dauer zwischen 120–130 ms in Frage gestellt, so dass in den aktuellen Guidelines eine CRT-Therapie bei einem QRS-Komplex < 130 ms nicht mehr empfohlen wird (Klasse III, Level A) (5, 6).

Leider ist es in den letzten Jahren nicht gelungen, die Zahl von rund 30% «Non-Respondern» zu senken. Neben technischen Aspekten (gute Elektrodenlage) gibt es diverse, nur teilweise beeinflussbare Faktoren. Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie profitieren mehr von der CRT-Therapie als Patienten mit einer ursächlichen koronaren Herzkrankheit. Frauen profitieren mehr als Männer. Nebenerkrankungen wie COPD, Adipositas oder PAVK können den potentiellen Nutzen der CRT-Therapie im Alltag zunichtemachen.

Vor Evaluation einer CRT-Therapie sollte für mindestens drei Monate eine optimal ausgebaute Herzinsuffizienz-Therapie durchgeführt werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Indikationen für eine CRT-Therapie gemäss der aktuellen ESC-Guidelines (2016) zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (6).



pract. med. Sebastian Kopp
Basel



Prof. Dr. med. Christian Sticherling
Basel

TAB. 1 Indikationen für die CRT-Therapie

<p>Symptomatische Patienten mit Sinusrhythmus, LVEF < 35% trotz OMT und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ LSB-Morphologie und QRS-Dauer ≥ 150ms / 130–149ms (beide Klasse I, Level A/B) ▶ QRS-Dauer ≥ 150ms, keine LSB-Morphologie (Klasse IIa, Level B) ▶ (QRS-Dauer 130–149ms, keine LSB-Morphologie (Klasse IIb, Level B))
<p>Schwer symptomatische Patienten (NYHA III–IV) mit Vorhofflimmern, LVEF < 35% trotz OMT und QRS ≥ 130ms:</p> <p>CRT-Therapie, wenn biventrikuläres Pacing sichergestellt werden kann (Klasse IIa, Level B)</p>
<p>Indikation für ventrikulären Schrittmacher bei eingeschränkter LVEF:</p> <p>Empfehlung zur biventrikulären Stimulation unabhängig von der aktuellen Symptomatik (Klasse I, Level A)</p>
<p>(Mögliches Upgrade auf CRT-System: Verschlechterung einer Herzinsuffizienz unter dem Einsatz eines konventionellen Schrittmachers/ICD mit hohem RV-Pacing-Anteil bei Patienten mit eingeschränkter LVEF (Klasse IIb, Level B).)</p>
<p>Kontraindikation für CRT: QRS-Dauer < 130ms (Klasse III, Level A)</p>

TAB. 2 Indikationen zur Prüfung einer LVAD-Therapie

Patienten mit >2 Monaten schweren Symptomen trotz OMT und Device-Therapie und mindestens 2 der folgenden Punkte:
LVEF <25% und falls gemessen peakVO2 <12 ml/kg/min
≥3 Hospitalisationen in den letzten 12 Monaten aufgrund Herzinsuffizienz
Notwendige intravenöse inotrope Therapie
Progressive Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber-/Niereninsuffizienz)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ aufgrund reduzierter Perfusion ▶ nicht aufgrund inadäquater ventrikulärer Füllungsdrücke (PCWP ≥20 mmHg, RR systolisch <80–90 mmHg, Cardiac Index ≤2 l/min/m²)
Fehlen einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz

Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD)

Die ICD Therapie hat einen festen Platz in der Verhinderung des plötzlichen Herztodes bei symptomatischen herzinsuffizienten Patienten und ist grundsätzlich bei allen Patienten mit einer unter OMT persistierend schlechten Pumpfunktion mit einer LVEF < 35% (NYHA II-III, Myokardinfarkt > 40 Tage; OMT für mindestens 3 Monate, vermutete Lebenserwartung > 1 Jahr) indiziert (6). Bei bestimmten Patienten kommen auch «subkutane» Defibrillatoren zum Einsatz, bei denen keine Elektroden mehr intravaskulär platziert werden müssen (7). Die «Life-Vest» ist ein extern tragbarer Defibrillator, der für Patienten mit Erholungspotential aber erhöhtem Rhythmusrisiko zur Verfügung steht (8). Derzeit sind rund 30% der in Europa implantierten ICD Kombinationsgeräte mit einer CRT (CRT-D).

Während die ICD- und CRT-Therapien ein fest etablierter Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie mit hohem Evidenzgrad sind, befinden sich andere Devices noch in einem Stadium des frühen klinischen Einsatzes ohne ausreichende Evidenz diese bereits für den Einsatz ausserhalb von Studien zu empfehlen. Hierzu gehören die sogenannte «Cardiac Contractility Modulation», bei der während der absoluten Refraktärzeit abgegebene, nicht-exzitatorische elektrische Impulse die kontraktile Eigenschaften des Ventrikels verbessert werden sollen (9) sowie die Vagusstimula-

tion über einen speziellen Schrittmacher, welche jedoch kürzlich in einer randomisierten Studie keinen Effekt zeigte (10).

Behandlung der zentralen Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz

Rund ein Viertel der herzinsuffizienten Patienten entwickeln eine zentrale Schlafapnoe, die einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte Prognose darstellt. Die Hoffnungen auf einen positiven Effekt der Behandlung mittels adaptiver Servo-Ventilations-Maske wurden leider in der SERVE-HF Studie zerstreut (11). Der Einsatz der Maskenbeatmung führte hier sogar zu einer erhöhten Sterblichkeit. Ein weiterer Ansatz ist die direkte Stimulation des Nervus phrenicus über ein implantierbares Device, welches in einer Pilotstudie ermutigende Ergebnisse zeigte (12).

Monitoring der Herzinsuffizienz

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz profitieren von regelmässigen Kontrollen, die u. a. auch durch verschiedene Herzinsuffizienz-Monitoring Devices bewerkstelligt werden können. Eine Cochrane-Meta-Analyse (13) zeigte für Patienten mit nicht-invasivem Telemonitoring eine relative Mortalitätsreduktion von 20% und eine relative Reduktion von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen von 29%.

Aufgrund der engen Korrelation von Volumen und Druck wird beim «CardioMEMS»-System ein mikroelektromechanischer Sensor zur Messung des pulmonalarteriellen Drucks minimalinvasiv mittels Katheter implantiert. Der batterielose Sensor sitzt in einer Silikonhülle und wird mit zwei Nitinol-Loops in der Pulmonalarterie verankert. In der CHAMPION-Studie (Patienten mit NYHA III, unabhängig von der LVEF) zeigte sich bei Nutzung der invasiven Pulmonalis-Druckmessung zur Therapie-Steuerung eine signifikante Reduktion von Krankenhaus-Einweisungen (14).

Auch verschiedene Schrittmacher- und ICD-Systeme bieten die Möglichkeit eines automatisierten Telemonitorings mittels verschiedener Messwerte wie Schrittmacher-Impedanz, mittlerer Herzfrequenz und Herzfrequenz-Variabilität oder Patienten-Aktivität. In der IN-TIME-Studie wurde für CRT- und ICD-Patienten mit einer LVEF ≤ 35% und NYHA II-III ein signifikanter klinischer Benefit bei täglichem Telemonitoring im Vergleich zur randomisierten Kontrollgruppe nachgewiesen. Es kam zu einer relativen Risikoreduktion von 37% bezüglich des kombinierten klinischen Endpunktes (15). Gemäss der aktuellen ESC-Guideline kann der Einsatz der beschriebenen Systeme bei ausgewählten Patienten erwogen werden (Klasse IIb, Level B) (6).

Assist Devices bei terminaler Herzinsuffizienz

Für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz trotz optimaler Therapie bestand lange Zeit nur die Möglichkeit einer Herztransplantation. In der Schweiz wurden 2015 jedoch bei einer aktiven Warteliste mit 134 Patienten nur 40 Herzen transplantiert (16). Nach wie vor besteht ein Mangel an Spenderorganen, mit der Konsequenz, dass Patienten auf der Warteliste versterben.

Durch die mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung können prinzipiell beide Ventrikel durch chirurgische Implantation von Devices unterstützt werden. Neben den klassischen pulsatilen Pumpensystemen stehen heute linksventrikuläre Assist Devices (LVADs) mit kontinuierlichem, laminarem Fluss zur Verfügung. Die Inflow-Kanüle des miniaturisierten Devices wird standardmäss-

Messages à retenir

- ◆ La base de la thérapie de l'insuffisance cardiaque est la pharmacothérapie optimale
- ◆ L'implantation de défibrillateurs et des systèmes de CRT sont bien étudiés et des méthodes de thérapie mises en place
- ◆ L'ICD devrait être envisagé pour la prophylaxie primaire dans l'insuffisance cardiaque symptomatique et une FEVG < 35 % chroniquement réduite
- ◆ La thérapie de resynchronisation cardiaque réduit la mortalité et la morbidité avant tout chez les patients symptomatiques avec une FEVG chroniquement réduite < 35 % et un bloc de branche gauche avec un QRS > 130 ms
- ◆ Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, en plus de la transplantation cardiaque la thérapie avec un Assist Device du ventriculaire gauche est disponible

sig in den Apex des linken Ventrikels implantiert, die Outflow-Prothese mit der Aorta ascendens anastomosiert.

LVADs können bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz als überbrückende Massnahme bis zu einer Transplantation «Bridge To Transplantation» eingesetzt werden (Klasse IIa, Level C) (6). Bei Patienten, die aufgrund ihres aktuellen Gesundheitszustandes nicht für eine Transplantation gelistet werden, kann eine LVAD-Therapie als «Bridge to Candidacy» erfolgen.

Auch Patienten, die nicht für eine Herztransplantation qualifizieren, können von einer LVAD-Implantation als «Destination Therapy» profitieren (Klasse IIa, Level B) (6). Die ROADMAP Studie zeigte diesbezüglich einen signifikanten Überlebensvorteil ($80 \pm 4\%$ vs. $63 \pm 5\%$) für LVAD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer optimierten Therapie nach 12 Monaten Trotz häufigerer Komplikationen (insbesondere Blutungen unter oraler Antikoagulation) bei den LVAD-Patienten berichteten diese über eine im Vergleich signifikant verbesserte Lebensqualität (17). Tabelle 2 zeigt die Indikationen für eine mögliche LVAD-Therapie gemäss den aktuellen ESC-Guidelines (6).

pract. med. Sebastian Kopp

Prof. Dr. med. Christian Sticherling

Kardiologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
SebastianAlexander.Kopp@usb.ch

Literatur:

1. Goldenberg, I. et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 370, 1694–1701 (2014).
2. Moss, A. J. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N. Engl. J. Med.* 361, 1329–1338 (2009).
3. Beshai, J. F. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *N. Engl. J. Med.* 357, 2461–2471 (2007).
4. Cleland, J. G. et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 34, 3547–3556 (2013).
5. Steffel, J. et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 36, 1983–1989 (2015).
6. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* ehw128 (2016). doi:10.1093/eurheartj/ehw128
7. Lewis, G. F. & Gold, M. R. Clinical experience with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 398–405 (2015).
8. Klein, H. U., Goldenberg, I. & Moss, A. J. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur. Heart J.* 34, 2230–2242 (2013).
9. Kloppe, A. et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 209, 291–295 (2016).
10. Gold, M. R. et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2016). doi:10.1016/j.jacc.2016.03.525
11. Cowie, M. R. et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 373, 1095–1105 (2015).
12. Abraham, W. T. et al. Phrenic Nerve Stimulation for the Treatment of Central Sleep Apnea. *JACC Heart Fail.* 3, 360–369 (2015).
13. Inglis SC et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD007228 (2015).
14. Abraham, W. T. et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *The Lancet* 387, 453–461 (2016).
15. Hindricks, G. et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet* 384, 583–590 (2014).
16. Swisstransplant. Swisstransplant - Preliminary statistics 2015. Swiss Transplant / Statistiken Available at: <https://www.swisstransplant.org/de/infos-material/statistiken/jahreszahlen/>. (Accessed: 27th May 2016)
17. Estep, J. D. et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1747–1761 (2015).

Take-Home Message

- ◆ Grundlage der Herzinsuffizienztherapie ist die optimale medikamentöse Therapie
- ◆ Die Implantation von Defibrillatoren und CRT-Systemen sind gut untersuchte und etablierte Therapieverfahren
- ◆ Der ICD sollte zur Primärprophylaxe bei symptomatischer Herzinsuffizienz und einer chronisch reduzierten LVEF <35% erwogen werden
- ◆ Die kardiale Resynchronisationstherapie reduziert die Mortalität und Morbidität v.a. bei symptomatischen Patienten mit einer chronisch reduzierten LVEF <35% und einem Linksschenkelblock mit einem QRS-Komplex >130 ms
- ◆ Bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz steht neben der Herztransplantation auch die Therapie mit einem linksventrikulären Assist Device zur Verfügung

Interessenkonflikt: CS hat Forschungsunterstützung und Vortragshonore erhalten von Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, LivaNOva.