

M. Schlegl
C. Butter

Die funktionelle Ausgangsleistung als Kriterium der Patientenselektion

Zu gut oder zu schlecht für CRT?

Functional capacity as a criterion for patient selection – too poor or too good for CRT?

► **Summary** The article analyses the status of functional tests used in patient selection for cardiac resynchronization therapy (CRT). Based on published randomized trials, the NYHA classification, the quality of life score, the 6-minute walk and the cardio-pulmonary exercise test (CPX) are reviewed. The NYHA classification is a weak and unspecific test and should be used only as a basic consideration in patient selection. The 6-minute walk test shows a wide spread of values and high dependency on patients' motivation. Patients' functional capacity is measured most objectively by the CPX test, which additionally stratifies prognosis. We conclude that functional capacity is an important criterion in patient selection for CRT. However, primary functional status is of minor importance in estimating the expected functional benefit since multiple factors influence the success of CRT.

► **Key words** CRT – functional capacity – patient selection – NYHA class – cardiopulmonary exercise testing

► **Zusammenfassung** Diese Übersicht fasst die Wertigkeit der verschiedenen funktionellen Tests zusammen, die zur Auswahl potenzieller Patienten einer kardialen Resynchronisationstherapie herangezogen werden können. Es werden hierzu die NYHA-Klassifikation, der Lebensqualitätsfragebogen, der 6-min-Gehtest und die spiroergometrische Untersuchung analysiert und beurteilt. Die Bestimmung der NYHA-Klasse ist ein schwacher, unspezifischer Test und sollte nur zur grundsätzlichen Beurteilung herangezogen werden. Der 6-min-Gehtest ist ein relativ ungenauer und sehr von der Motivation des Patienten abhängiger Test. Die Spiroergometrie bestimmt die funktionelle Leistungsfähigkeit am objektivsten und liefert zusätzlich eine prognostische Aussage. Insgesamt spielt die Bestimmung der funktionellen Kapazität in der CRT-Patientenselektion eine wichtige Rolle. In der Vorhersagekraft eines funktionellen Zugewinns ist sie aufgrund der multiplen Einflussfaktoren auf einen CRT-Erfolg nur von untergeordneter Bedeutung.

► **Schlüsselwörter** CRT – Belastbarkeit – Patientenselektion – NYHA-Klasse – Ergospirometrie

Dr. Michael Schlegl (✉)
Caspar-Theiß-Straße 27–31
14193 Berlin
E-Mail: M.schlegl@mlk-berlin.de

Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) stellt eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen in den westlichen Industrieländern dar. Allein in Europa wird von einer Zahl von mehr als 10 Mio. Betroffener ausgegangen. Die Prävalenz ist stark altersabhängig und beträgt insgesamt zwischen 0,4–2%. Im Alter von mehr als 65 Jahren sind bereits 6% der Bevölkerung, im Alter von über 80 Jahren mehr als 10% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz erkrankt [13, 18, 20, 27, 28]. Männer sind mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen [27, 28]. Die Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stellt somit eine große medizinische und sozioökonomische Herausforderung für die behandelnden Ärzte und unsere Gesellschaft dar. Trotz Therapiefortschritten sind die Morbidität und Mortalität weiterhin mit Sterblichkeitsraten von 10–50% in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung sehr hoch [21].

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom, welches durch verschiedene kardiale Erkrankungen, z. B. koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie oder valvuläre Erkrankungen, ausgelöst werden kann. Die Symptomatik des Patienten ist in hohem Maße abhängig von der Fähigkeit des Herzens, eine ausreichende Blutversorgung der peripheren Organe sowohl in Ruhe und als auch unter Belastung sicherzustellen. Neuere Definitionen der Herzinsuffizienz beinhalten zudem die neurohumorale Adaptation des Herzens sowie die Anpassung des peripheren Kreislaufs [26]. Eine genaue Kenntnis der individuellen Ursache der Herzinsuffizienz ist wichtig, da nur über eine Abklärung der Ätiologie eine optimale Behandlung möglich ist.

Tab. 1 Die Tabelle vergleicht die Einschlusskriterien der publizierten CRT-Studien anhand des Grundrhythmus und der NYHA-Klassifikation. An weiteren funktionellen Eingangskriterien wurde in der PATH-CHF-II-Studie eine $VO_2 \text{ max} < 18 \text{ ml/min/kg}$ gefordert

Studie	QRS-Breite	Rhythmus	NYHA-Klasse
MIRACLE [1]	> 130	Sinus	III, IV
MUSTIC [25]	> 150	Sinus + VHF	III
PATH CHF I [2]	> 120	Sinus	III, IV
CONTAK CD [16]	> 120	Sinus	II–IV
MIRACLE ICD [30]	> 130	Sinus	II–IV
PATH CHF II [4]	> 120	Sinus	II–IV
CARE HF [12]	> 120	Sinus	III, IV
COMPANION [8]	> 120	Sinus	III, IV

Klinische und funktionelle Veränderungen kennzeichnen die chronische Herzinsuffizienz. Die Ausbildung klinischer Herzinsuffizienzzeichen (z. B. prätibiale Ödeme, Lungenstauung) sind dabei Folge funktioneller kardialer Veränderungen, z. B. eines linksventrikulären Remodelings mit konsekutiver Verminderung der Ejektionsfraktion.

Die funktionelle Einteilung herzinsuffizienter Patienten entsprechend der Klassifikation der New York Heart Assoziation (NYHA) basiert auf dem Ausmaß der subjektiven Symptome und beschreibt den Grad der physischen Beeinträchtigung. Sie wird als einfaches Einschlusskriterium vieler klinischer Studien herangezogen (Tab. 1). Einschätzungen der Prognose und der therapeutischen Konsequenzen sind somit anhand der Einstufung in verschiedene NYHA-Klassen möglich. Es besteht jedoch eine Abhängigkeit von der subjektiven Einschätzung des Patienten und des behandelnden Arztes. Aus diesem Grund werden in CHF-Studien zusätzlich zur Einstufung in NYHA-Klassen weitere spezifischere Tests zur Erfassung der funktionellen Kapazität verwendet. Neben eines standardisierten Fragebogens zur Lebensqualität (MLWHF®) werden funktionelle Belastungstests (Ergospirometrie, 6-min-Gehtest) als Studienendpunkte gewählt, die eine objektivere Einschätzung der

funktionellen Kapazität des Patienten erlauben.

Der Artikel gibt einen Überblick publizierter CRT-Studien im Hinblick auf die individuelle Ausgangsleistung und der eingetretenen funktionellen Veränderung unter resynchronisierender biventrikulärer Stimulation. Die funktionellen Parameter werden entsprechend des klinischen Stellenwerts verglichen und anhand der vorliegenden Daten bezüglich ihrer Wertigkeit in der präoperativen CRT-Patientenselektion untersucht.

Aktuelle Leitlinien zur Resynchronisationstherapie

Basierend auf den primären, auf die Anfangszeiten der Kardialen Resynchronisationstherapie zurückzuführenden einfachen Selektionskriterien, der elektrokardiographischen Bestimmung der QRS-Breite, einer 2D-echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Einschätzung der klinischen Symptomatik nach der NYHA-Klassifikation, wurde erstmals in einer überarbeiteten Leitlinie der ACC/AHA/NASPE die kardiale Resynchronisationstherapie aufgenommen [14]. Bereits im Jahr 2003 erschien ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [29], dem im Jahr 2005 die Leitlinie zur Herzschrittmachertherapie [17] folgte,

welche die kardiale Resynchronisationstherapie als eigenständiges Kapitel abhandelt. Einigkeit besteht derzeit bezüglich der grundsätzlichen Voraussetzungen für eine Implantationsindikation. Der Patient sollte eine symptomatische Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie, eine Ejektionsfraktion $< 35\%$, eine linksventrikuläre Dilatation > 55 mm enddiastolisch sowie eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung aufweisen. Bezüglich der QRS-Breite, der primären NYHA-Klassifikation und des Grundrhythmus gibt es derzeit aufgrund zum Teil kontroverser, nicht eindeutiger Studien unterschiedliche Evidenzniveaus. Eine unbestrittene Klasse-Ia-Indikation besteht für Patienten im NYHA-Stadium III/IV, einem Linksschenkelblock und einer QRS-Breite > 150 ms. Einen das Risiko übersteigenden Nutzen durch CRT (Klasse-IIa-Indikation) wird für Patienten im Sinusrhythmus, NYHA-Klasse III-IV und einer QRS-Breite von 120–150 ms sowie für Patienten mit einem breiten QRS-Komplex > 150 ms bei Vorhofflimmern gesehen. Einen überwiegenden Nutzen trotz geringerer Datenlage sehen die Autoren (Klasse-IIb-Indikation) für Patienten im NYHA-Stadium III/IV und einer QRS-Breite > 120 ms ohne Linksschenkelblock, für Patienten mit konventioneller Schrittmacherindikation und erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation sowie für Patienten im Stadium NYHA II, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite > 150 ms und vorbestehendem Sinusrhythmus. Inwieweit weitere Differenzierungen der funktionellen Leistungsfähigkeit zur Auswahl potenzieller CRT-Kandidaten entsprechend neuer echokardiographischer Methoden zur Asynchronitätsbestimmung [7, 23, 25], durch eine spezifischere Analyse der Ergebnisse, neue Leistungstests bzw. neuer aus den Tests abgeleiteter Parameter möglich ist, ist derzeit noch unklar.

Studien mit dem Endpunkt funktionelle NYHA-Klasse und Lebensqualität

Die Verbesserung des funktionellen klinischen Status mit konsekutiver Steigerung der Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Als Maß zur Beurteilung einer Verbesserung unter CRT wird als primärer Endpunkt häufig die funktionelle NYHA-Klasse und die Beurteilung der Lebensqualität herangezogen [1, 10, 30]. So konnte z. B. in der PATH-CHF-I-Studie bei 63% der Patienten eine über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten anhaltende signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I und II) aufgezeigt werden [2]. Ähnliche signifikante positive Effekte ließen sich in MUSTIC-SR/AF [10] als auch in den MIRACLE-Studien nachweisen. Im Gegensatz zur PATH-CHF-I-Studie, welche keinen Effekt auf die Lebensqualität unter CRT zeigte, erfuhren die in den MUSTIC- und MIRACLE-Studien eingeschlossenen Patienten zudem eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. So ließ sich in der

MIRACLE-Studie eine Steigerung der Lebensqualität, gemessen mit dem MLWHF Score, von 18 Punkten verglichen mit der Kontrollgruppe ohne CRT (9 Punkte, $p < 0,001$) aufzeigen.

In der CONTAK-CD-Studie [16] jedoch, eine funktionelle Endpunktstudie, die auch NYHA-Klasse-II-Patienten einschloss, verbesserte sich die funktionelle Klasse nur in den Subgruppen der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz NYHA III und IV (s. Abb. 1).

Trotz der Unterschiede in den Studiendesigns, ob crossover oder parallel gestaltet, hat die kardiale Resynchronisationstherapie einen günstigen Einfluss auf den funktionellen Status und die Lebensqualität des Patienten. Dieser positive Effekt scheint sich jedoch auf die Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und ausgeprägter Symptomatik, der NYHA-Klasse-III- und IV-Population, zu beschränken.

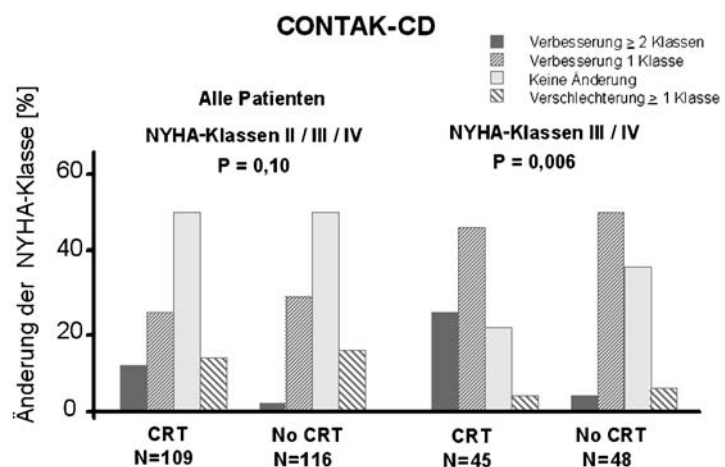


Abb. 1 Die Abbildung gibt die Verschiebungen der NYHA-Klassen des Gesamtkollektivs (linke 2 Balkendiagramme; NYHA-II-, III- und IV-Patienten sowie des Subkollektivs NYHA III und IV in der CONTAK-CD-Studie wieder. Für das Gesamtkollektiv zeigt sich unter CRT keine signifikante Änderung ($p=0,1$)

Studien mit dem Endpunkt 6-min-Gehtest bzw. maximale Sauerstoffaufnahme

6-min-Gehtest

Die Belastungseinschränkung ist eines der Hauptsymptome der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und wird somit häufig als Endpunkt in CHF-Studien, insbesondere im CRT-Bereich, verwendet. CRT-Studien, welche die funktionelle Kapazität in Form von Belastungstests bestimmen, sind im Einzelnen die MIRACLE-Studien, die PATCH-CHF-I/II-Studie [2, 4]

und die CONTAK-Studie [16]. Zur Bestimmung des Ausmaßes der funktionellen Einschränkung werden in der Regel der 6-min-Gehtest und die Spiroergometrie herangezogen.

Für den 6-min-Gehtest zeigt sich unter CRT entsprechend der publizierten Studien eine Verbesserung der Gehstrecke von 20–40 m im Vergleich zur Kontrollgruppe (s. Abb. 2a,b). Es werden dabei unter Einbeziehung aller Studien im Mittel 38,5 m mehr nach 3 Monaten zurückgelegt [9]. Die vor Therapiebeginn zurückgelegte Gehstrecke variiert

dabei zwischen 250–450 m. Die primäre Gehstrecke weist somit eine große Spannweite speziell bei den Studien mit einem identischen Einschlusskriterium der NYHA-Klasse III–IV auf. So betrug der Unterschied der Ausgangs-6-min-Gehstrecke mehr als 100 m von unter 250 m in der COMPANION-Studie [8] bis auf über 350 m in MUSTIC-SR [10]. Diese Differenz lässt sich selbst unter CRT-Therapie bei einer Steigerung von 44 m nicht ausgleichen. Keine statistische Signifikanz zeigen die Ergebnisse der MIRACLE-ICD-Studien sowie die PATH-CHF-II-Studie [4] für einen schmalen QRS-Komplex (120–150 ms) zwischen Ausgangs- und Endgehstrecke.

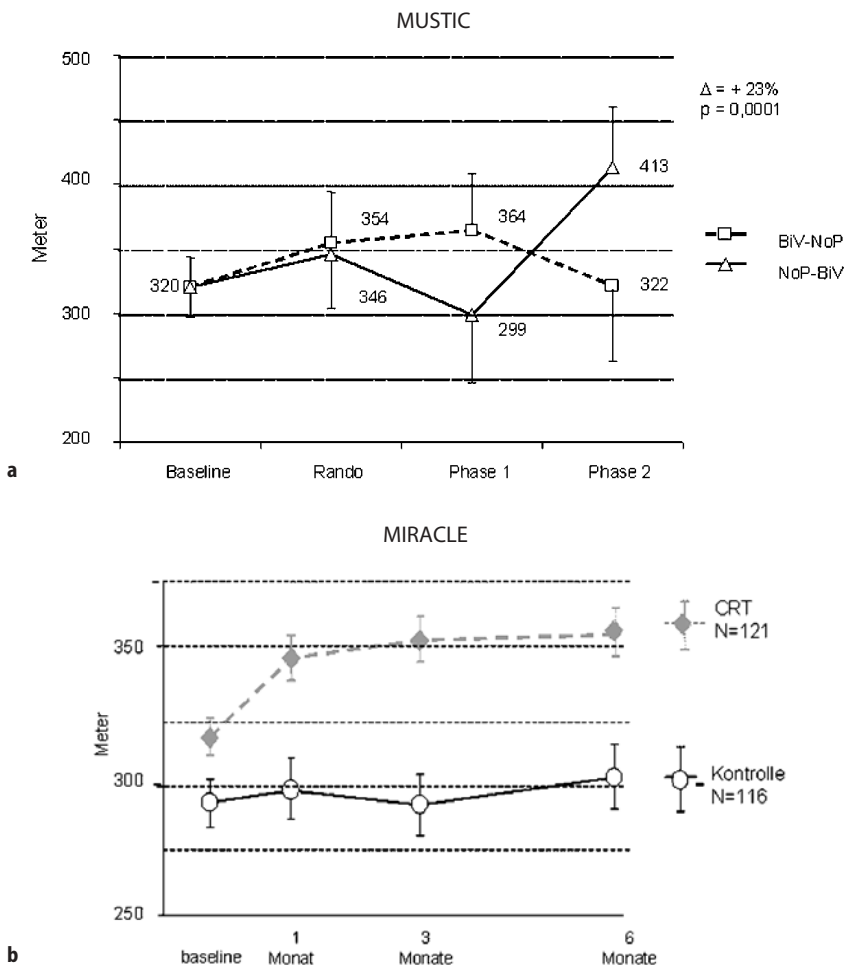


Abb. 2a und b Die Abbildungen stellen den Zugewinn an 6-min-Gehstrecke unter CRT in der MUSTIC-Studie (Abb. 2a; phasenweiser Wechsel von CRT vs. inaktives Device zweier Vergleichskollektive) und in der MIRACLE-Studie (Abb. 2b; Vergleich eines CRT-Kollektivs mit einem Kollektiv ohne Stimulation) dar

Spiroergometrie

Objektivster Test in der Herzinsuffizienz-Diagnostik zur Bestimmung eines funktionellen Therapieeffektes ist die Spiroergometrie. Die maximale Sauerstoffaufnahme zeigt dabei eine direkte Beziehung zur kardialen Leistungsfähigkeit und spiegelt den kardialen Wirkungsgrad wider. Sie weist zudem im Vergleich zur Gehstreckenmessung konsistentere Werte unter den einzelnen Studien und zwischen den einzelnen funktionellen Klassen auf. Der mittlere Zugewinn an maximaler Sauerstoffaufnahme beträgt in den Studien MIRACLE, MUSTIC und PATH CHF II 1,3 ml/min/kg bei einer durchschnittlichen Sauerstoffaufnahme von 14,9 ml/min/kg (s. Abb. 3). MIRACLE ICD II, MUSTIC SR-12 Monate und der schmalen QRS-Gruppe in PATH-CHF II zeigen keine signifikante Verbesserung. Der deutlichste Zugewinn von 2,4 ml/min/kg ließ sich in der Gruppe der breiten QRS-Komplexe (>150 ms) in der PATH-CHF-II-Studie nachweisen [4].

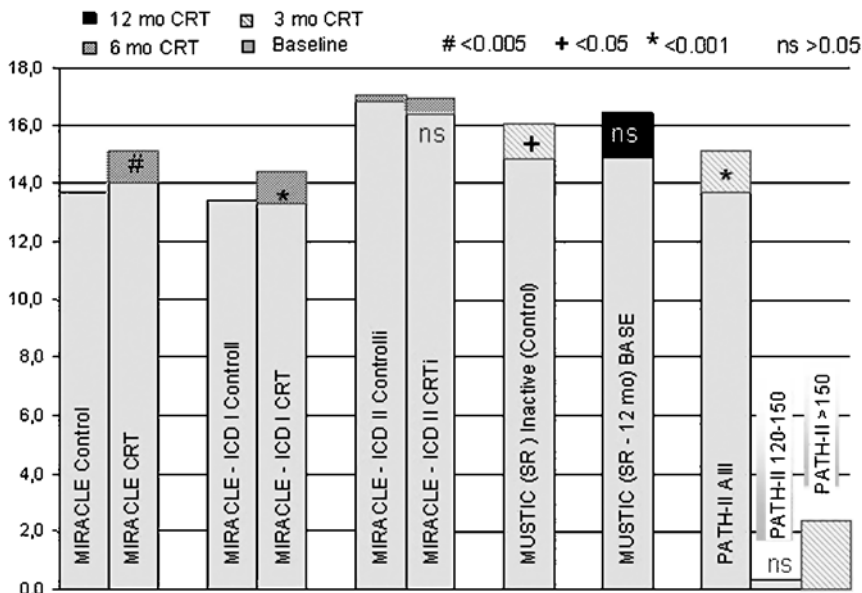


Abb. 3 Die Abbildung stellt die Veränderungen der max. Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) in ml/min/kg in Relation zur Ausgangskapazität dar. Die durchschnittliche Verbesserung unter CRT betrug 1,3 ml/min/kg. Der maximale Zugewinn an funktioneller Kapazität wurde in der PATH-CHF-II-Subgruppe > 150 ms QRS-Breite mit 2,4 ml/min/kg erzielt [9]

Abschätzung der Prognose anhand der funktionellen Ausgangsleistung

Die Prognose von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wird durch den Grad der Pumpfunktionsstörung, die Symptomatik, die Belastbarkeit und Begleiterkrankungen beeinflusst. Entsprechend epidemiologischer Analysen ist die Prognose bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion günstiger als bei systolischer Dysfunktion, aber deutlich reduziert im Vergleich zu Herzgesunden [15].

NYHA-Klasse

Unter den Betroffenen mit gesicherter Herzinsuffizienz weisen 2/3 der Patienten eine systolische Funktionseinschränkung mit einer eingeschränkten LV-Funktion von <40% auf. Die koronare Herzerkrankung ist in 70% der Fälle Ursache der Herzerkrankung [18].

60% der Herzinsuffizienz-Population leiden unter Symptomen der NYHA-Klasse-II-III. Die jährliche Mortalität dieser Gruppe beträgt ca. 10%. Trotz Fortschritten in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz leiden ca 20% der Herzinsuffizienten unter einer ausgeprägten bis schweren Beschwerdesymptomatik (NYHA III-IV). Diese Gruppe von Patienten ist durch eine hohe Mortalität von bis zu 50% gekennzeichnet. Haupttodesursachen der Herzinsuffizienz sind der plötzliche Herztod und das progressive Pumpversagen, welches mit zunehmender kardialer Funktionseinschränkung und Beschwerdesymptomatik einen deutlichen Anstieg verzeichnet [21]. Trotz kardialer Resynchronisation konnte auch für das NYHA-IV-Kollektiv keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden. Sowohl in der Literatur als auch die die retrospektive Analyse des eigenen Patientenkollektivs zeigt sich für die therapierefraktäre Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV eine hohe jährliche Mortalitätsrate von mehr als 50% [21].

Diese Patienten lassen sich trotz optimierter medikamentöser Therapie nicht in ein stabileres NYHA-Klasse-III-IV-Stadium überführen und sind häufig nicht in der Lage, einen Belastungstest durchzuführen. In einigen Fällen bestehen katecholaminpflichtige Kreislaufverhältnisse. Ein prognostischer Benefit unter CRT ist somit nicht zu erwarten. Insgesamt konnten jedoch die großen CRT-Mortalitätsstudien CARE HF [12] und COMPANION [8] für stabilere Patienten des NYHA Stadiums III und IV eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit im Langzeitverlauf aufzeigen.

6-min-Gehtest

Der 6-min-Gehtest gilt ebenso als ein Prädiktor der Mortalität herzinsuffizienter Patienten. So wird bei einer Gehstrecke von <300 m von einem jährlichen Mortalitätsrisiko von >10% und bei einer Gehstrecke >450 m von einem Sterblichkeitsrisiko von 3% berichtet [6]. Die Messung der Gehstrecke beinhaltet jedoch zum Teil deutliche Schwankungen für den einzelnen Patienten, die in der Art der Durchführung begründet liegen könnten. Zur Wahrung einer Vergleichbarkeit sollte die Kontinuität der Wegstrecke, des Ortes und Zeitpunktes des Tests sowie des Untersuchers gewährleistet sein. Des Weiteren sollten Testwiederholungen nach zwei deutlich abweichenden Ergebnissen durchgeführt werden. Beeinflusst werden kann das Ergebnis sowohl durch einen Trainingseffekt des Patienten als auch durch die mangelnde Motivation des Patienten und des Arztes. Diese Variablen scheinen eine bedeutsame Rolle bei den auffallend großen Unterschieden bei der initialen Wegstrecke in den CRT-Studien mit identischen NY-

HAI/III/IV-Einschlusskriterien zu spielen.

■ Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine etablierte evidente Methode in der Risikostratifizierung herzinsuffizienter Patienten. Das Mortalitätsrisiko lässt sich sowohl anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) als auch an ventilatorischen Parametern gut bestimmen. Eine maximale Sauerstoffaufnahme <10 ml/min/kg weist auf ein sehr hohes Mortalitätsrisiko von 50%/Jahr hin. Beträgt die Sauerstoffaufnahme mehr als 18 ml/min/kg, ist das jährliche Sterblichkeitsrisiko gering ($<10\%$) [24]. Als Grenzwert für ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko hat sich ein maximales Belastungslevel von <14 ml/min/kg etabliert [22]. In der PATH-CHF-Studie [3] als auch in eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer max. VO_2 von weniger als 14 ml/min/kg am stärksten von der kardialen Resynchronisation profitieren (s. Abb. 4). Dieser positive CRT-Effekt ist für Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 18 ml/min/kg nur tendenziell nachweisbar und erfährt keine signifikante Relevanz.

Eine weitere Möglichkeit zur Risikostratifizierung von CHF-Patienten ist der spiroergometrisch bestimmte VE/ VCO_2 -Slope. Es besteht eine enge Beziehung zur Auswurfleistung des Herzens und zur Verteilung des Blutes in den Lungengefäßen. Eine Beurteilung des pulmonalen Totraumes und des Ventilations-/Perfusions-Gleichgewichtes ist somit möglich. Die Beurteilung der VE/ VCO_2 -Slopes ist eine objektive Messung und nicht von der Motivation des Patienten abhängig. Ein Slope von >34 ist entsprechend der Literatur mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verknüpft [11]. Unter CRT ließ sich in der MIRACLE-Studie nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion des VE/ VCO_2 -Slopes nachweisen. Ebenfalls positive, jedoch nicht signifikante Effekte auf die Atemökonomie zeigten sich in der CONTAK-CD-, Insync ICD-PATH-CHF-I-Studie.

Limitationen einer Patientenselektion anhand der funktionellen Ausgangsleistung

Die Auswahl eines potenziellen Kandidaten anhand der funktionellen Ausgangsleistung ist im

Allgemeinen auf die einfache Beurteilung des Patienten entsprechend der NYHA-Klassifikation beschränkt. Der Vorteil einer derartigen Auswahl besteht neben der etablierten Studienlage für die NYHA-Klassen III und IV in einer schnellen Durchführbarkeit und einfachen Anwendung der Methode. Betrachtet man sich dieses Kriterium jedoch etwas näher, so zeigt sich, dass aufgrund der unpräzisen Vorgaben eine eindeutige Einordnung des Patienten oft nicht möglich ist. Zudem wird diese Einstufung sowohl durch den subjektiven Leidensdruck des Patienten als auch durch die subjektive Beurteilung des Arztes erschwert.

Der 6-min-Gehtest als ein messbarer Belastungstest herzinsuffizienter Patienten weist im Gegensatz zur NYHA-Klassifikation einen nachweisbaren Leistungsparameter auf. Es hat sich jedoch gezeigt, dass in Anbetracht der Streubreiten der Gehstrecken und der durchschnittlich nur geringen Zunahmen eine deutliche Abhängigkeit von der Durchführung des Tests, vom Untersucher und von der Motivation des Patienten besteht. Eine Verbesserung der Beurteilung der Funktionseinschränkung im Vergleich zum schwachen Kriterium der NYHA-Klasse ist somit nur unzureichend gegeben.

Die primäre eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Patienten ist nur eine Voraussetzung eines potenziellen funktionellen Effektes durch CRT. Weitaus bedeutender für einen Therapieerfolg ist die Korrektur des asynchronen linksventrikulären Kontraktionsverhaltens. Grundvoraussetzung ist die adäquate Analyse einer verzögerten linksventrikulären Erregung und Kontraktion, welche in der Regel durch die Bestimmung der QRS-Breite im Oberflächen-EKG bzw. durch einfache echokardiographische Bestimmungen aus dem 2-D-Bild, dem

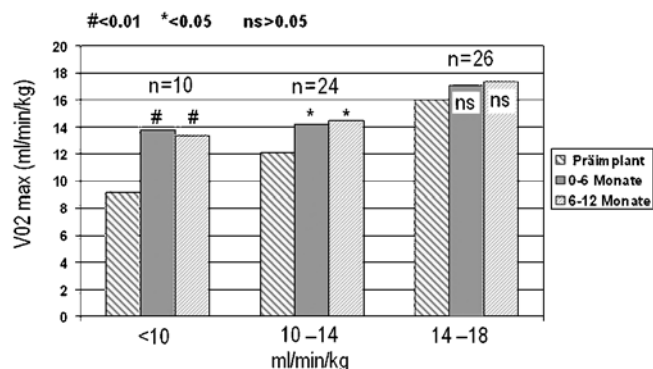


Abb. 4 Die Abbildung zeigt die Verbesserung an maximaler Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg von Patienten mit unterschiedlicher Ausgangsleistung nach 6 Monaten bzw. 12 Monaten CRT. Die Patienten mit den größten funktionellen Einschränkungen (<10 ml/min/kg) vor CRT-Beginn zeigen den größten Zuwachs an funktioneller Kapazität. Patienten mit nur leicht eingeschränkter Leistungsfähigkeit (VO_2 max 14–18 ml/min/kg) zeigen keinen signifikanten Benefit unter CRT

M-Mode und der Doppler-Sonographie erfolgen kann. Inwieweit die derzeit in größeren Zentren mit höheren Implantationszahlen durchgeführten spezifischen echokardiographischen Messverfahren (Strain, Strain Rate, 3-D-Echo) routinemäßig in der Zukunft Verwendung finden, ist aufgrund der notwendigen großen Erfahrung des Untersuchers und der zeitaufwendigen Untersuchungen eher ungewiss. Sie könnten jedoch in Grenzfällen bei schmalen QRS-Komplexen bzw. atypischen Schenkelblöcken koronarkrankter Patienten eine wertvolle Entscheidungshilfe liefern. Ebenso von größerer Bedeutung in Bezug auf Leistungssteigerung durch CRT ist die Genese der strukturellen Herzerkrankung bzw. der Grundrhythmus des Patienten. Das Vorliegen eines Sinusrhythmus ermöglicht über eine Optimierung der AV-Zeit sowohl eine Verbesserung der systolischen als auch der diastolischen kardialen Funktion des Patienten [5] und scheint bei jedoch noch nicht ausreichender Datenlage dem Vorliegen von Vorhofflimmern bezüglich des zu erwartenden funktionellen Benefits überlegen [19]. Ebenfalls weisen Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie schlechtere Studienergebnisse auf [4].

Von entscheidender Bedeutung eines CRT-Erfolgs sind jedoch auch operative Gegebenheiten einschließlich der anatomischen Voraussetzungen des Patienten. Hierbei sind im Besonderen das Vorhandensein von Venen und die Platzierbarkeit der Elektrode im gewünschten Areal, mögliche Probleme mit der Phrenikusstimulation sowie Möglichkeiten einer intraoperativen Bestimmung der AV-Zeit zu nennen [5].

Entsprechend der medikamentösen Therapie ist auch mit der Implantation eines technischen Gerätes ein deutlicher

Placeboeffekt verbunden. Dies spiegelt sich insbesondere in der Heterogenität der funktionellen Veränderungen in den CRT-Studien wider. Der Placeboeffekt durch CRT von funktioneller Kapazität und Lebensqualität variiert zwischen 38–50% bei vergleichbaren Einschlusskriterien und CRT-Technologie. Ein weiterer wichtiger Faktor in der Beurteilung der funktionellen Verbesserung durch CRT sind mögliche Überlappungen mit Effekten, die in einer Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie kurz nach Implantation des Devices bzw. kurz zuvor begründet liegen. Ein ausreichendes Intervall von mindestens drei Monaten zwischen optimierter Medikation und Reevaluierung zur CRT wurde somit in den meisten CRT-Studien mit funktionellen Endpunkten eingefordert und sollte im Rahmen der klinischen Implantationen eingehalten werden, um einen realen CRT-Effekt widerzuspiegeln.

Schlussfolgerung

Entsprechend den aktuellen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist die Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit in der Selektion potenzieller CRT-Kandidaten nach wie vor essenziell. Die üblicherweise durchgeführte Einstufung in NYHA-Klassen ist in Anbetracht des subjektiven Testcharakters nur ein schwaches Selektionskriterium und unterliegt zum Teil größeren Fehleinschätzungen. Zudem ist eine exakte Klasseneinteilung aufgrund der geringen Spezifität und Differenziertheit des Tests oft nur unzureichend möglich. Falls verfügbar, sollte aus diesem Grund vor geplanter CRT-Implantation eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Hieraus ergeben sich

wertvolle objektive Informationen sowohl über einen möglicherweise zu erwartenden Leistungszuwachs als auch über die Prognose des Patienten. Nach der derzeitigen Studienlage besteht bei Patienten im NYHA-Stadium II mit einer VO_2 max von mehr als 18 ml/min/kg aufgrund eines nicht zu erwartenden funktionellen Effektes keine Implantationsindikation. Eine Verbesserung der Prognose insbesondere bei einem normalen VE/ VCO_2 -Slope ist nicht zu erwarten. Liegen jedoch bei Patienten mit bereits eingeschränkter LV-Funktion konventionelle Schrittmacherindikationen vor, die einer überwiegenden rechtsventrikulären Stimulation bedürfen bzw. bei einem Vorliegen von eindeutigen ICD-Indikationen sollte auch bei funktionell wenig beeinträchtigten Patienten die Implantation eines CRT-Aggregates erwogen werden. Inwieweit sich bei Patienten mit nur gering bis mäßig eingeschränkter systolischer Funktion bzw. bei Patienten mit symptomatischer diastolischer Herzinsuffizienz und intakter systolischer Funktion durch die biventrikuläre Stimulation nachteilige Folgen eines vorbestehenden Linksschenkelblocks bzw. einer konventionellen rechtsventrikulären Stimulation kompensieren lassen, sind derzeit Gegenstand laufender Studien (BIOPACE, PREVENT-HF). Eine klinische Implantationsindikation ist derzeit klar abzulehnen.

Ebenfalls einer kritischen Prüfung der Implantationsindikation bedürfen Patienten, die sich im therapierefraktären NYHA-Klasse-IV-Stadium befinden. Diese Patienten sind häufig nicht mehr in der Lage, Belastungstests durchzuführen, oder stehen unter einer positiv inotropen Katecholamintherapie. Zudem weisen sie eine hochgradig eingeschränkte maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 8–10 ml/min/kg auf und sind meist für eine dringliche Herztransplantation gelistet. Eine

Bridging-to-transplant-Indikation ist im Einzelfall zu prüfen. Diese Patienten erfahren durch CRT möglicherweise eine Verminderung der Symptome, eine Verbesserung der Prognose ist vermutlich nicht zu erwarten.

In Anbetracht der Rate von 30% geschätzten Therapieversagern wird die Patientenselektion für die Kardiale Resynchronisationstherapie eine zunehmende Bedeutung erfahren. Diffizile

neue Selektionsparameter, insbesondere neue echokardiographische Techniken zur Bestimmung der Asynchronie werden möglicherweise in die Patientenselektion Einzug halten. Dadurch könnten ggf. unnötige Implantationen vermieden und eine Differenzierung zwischen potenziellen Respondern und Nonrespondern im Allgemeinen und in Grenzfällen ermöglicht werden. Zusammenfassend spielt die Bestim-

mung der funktionellen Leistungsfähigkeit nach wie vor für die Auswahl des Patienten eine äußerst wichtige Rolle. In Anbetracht der Komplexität der Einflussfaktoren auf einen positiven CRT-Effekt ist eine Prädiktion anhand des primären funktionellen Status des Patienten nur eingeschränkt möglich.

Literatur

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346:1845–1853
2. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S (2002) Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 39(12):2026–2033
3. Auricchio A, Kloss M, Trautmann SI, Rodner S, Klein H (2002) Exercise performance following cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Am J Cardiol* 89:198–203
4. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E (2003) Pacing therapies in congestive heart failure II study group; guidant heart failure research group; clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 42(12):2109–2116
5. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J (1999) Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999(23):2993–3001
6. Bittner V, Weiner DH, Yusuf F (1993) Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 270:1702–1707
7. Breithardt OA, Sinha AM, Franke A, Hanrath P, Stellbrink C (2003) Einsatz der Echokardiographie in der kardialen Resynchronisationstherapie: Identifizierung geeigneter Patienten, Nachsorge und Therapieoptimierung *Herz* 28:615–627
8. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S et al for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators (2004) Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 350:2140–2150
9. Butter C (2005) Effekt der Cardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf die Belastbarkeit und Lebensqualität. *Herzschr Elektrophys* 16:20–27
10. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al for The Multisite Stimulation In Cardiomyopathies (MUSIC) Study Investigators (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 344(12):873–880
11. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1997) Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29(7):1585–1590
12. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005) The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med* 352:1539–1549
13. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al (1999) Incidence and etiology of heart failure; a population based study. *Eur Heart J* 20(6):421–428
14. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al (2002) ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee on Pacemaker Implantation)
15. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L (2003) Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 24:863–870
16. Knight B, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P (2004) Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 44:72–77
17. Leitlinien zur Herzschrittmachtherapie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher der DGK (2005) *Z Kardiol* 94:704–720
18. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (2005) *Z Kardiol* 94:488–509
19. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC (2002) Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSIC) study. *J Am Coll Cardiol* 40(1):111–118
20. McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83(5):596–602

21. MERIT HF Study Group (1999) Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001–2007
22. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB (1998) Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 129(4):286–293
23. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, Martin RP, León AR (2004) Usefulness of the peak velocity difference by tissue doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 94:817–820
24. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demichelis B, Febo O, Forni G, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L (1998) Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 31(4):766–775
25. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P (2005) Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 45(1):65–69
26. Remme WJ, Swedberg K (2001) Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHD. *Eur Heart J* 22: 1527–1560
27. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Kottke TE, McCann HA, Bailey KR et al (1993) The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 68(12):1143–1150
28. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA (1992) Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 20(2):301–306
29. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J (2003) Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. *Z Kardiol* 92:96–103
30. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al (2003) Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators, Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 289:2685–2694