

PD Dr. Stephan Götze (praxis westend Berlin)

Kardiale Resynchronisation bei Herzinsuffizienz – von den Anfängen zur evidenzbasierten Therapie

Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist binnen weniger Jahre zu einem evidenzbasierten Grundpfeiler in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz geworden, die bei Sinusrhythmus einen Linksschenkelblock ($QRS \geq 120 - 150$ ms) und eine linksventrikuläre Pumpleistung (Ejektionsfraktion) kleiner oder gleich 35% aufweisen. Eine Vielzahl klinischer Studien hat gezeigt, dass bei diesen Patienten die Symptomatik, Belastungstoleranz, Hospitalisierungsrate und die Sterblichkeit durch die Schrittmacher-vermittelte Korrektur elektrischer Erregungs-Leitungsveränderungen im Herzen erheblich verbessert werden kann. Dies beruht auf verschiedenen funktionellen Aspekten. Die im insuffizienten Herzen aus charakteristischen elektrischen Leitungsverzögerungen resultierende mechanische Asynchronität führt zu einer gestörten Pumpbewegung der linken Herzkammer mit verzögerter Aktivierung lateraler (seitlicher) Wandabschnitte, einer paradoxen Bewegung der Herzscheidewand, einer reduzierten diastolischen Füllungszeit der Kammern und infolge einer dyssynchronen Papillarmuskelaktivierung zu einer Insuffizienz der Mitralklappe – Veränderungen, die fatale Folgen für das ohnehin geschwächte Herz haben. Durch eine Schrittmachertherapie mit AV-Zeit optimierter Stimulation beider Herzkammern kann die Dyssynchronität ausgeglichen und die kardiale Leistungsfähigkeit verbessert werden, was schließlich eine signifikante Prognoseverbesserung bei diesen Patienten bewirkt. Auch wenn seit der nun zwei Jahrzehnte zurückliegenden Erstbeschreibung enorme Fortschritte in der klinischen Bedeutung der CRT erzielt wurden, sind einige Aspekte noch nicht vollständig geklärt. Hierzu gehören u.a. die Identifizierung der am besten für eine CRT geeigneten Patienten, die Frage des Einsatzes von CRT-Schrittmacher- versus CRT-Defibrillator-Aggregaten und die Bedeutung von CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Die kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit implantierbaren atrial-synchronisierten biventrikulären Schrittmachersystemen, 1994 zuerst beschrieben von Bakker et al., hat sich innerhalb weniger Jahre zu einer anerkannten Form der Herzinsuffizienztherapie entwickelt, die mit der Evidenzklasse I von den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen wird. Dies basiert auf Ergebnissen randomisierter, kontrollierter Studien (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathies* - MUSTIC, *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* – MIRACLE, *Pacing Therapies in Congestive Heart Failure* – PATH-CHF I / II, *Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure* – COMPANION und *Cardiac Resynchronization – Heart Failure* – CARE-HF, u.a.) die gezeigt haben, dass CRT in geeigneten Patienten sowohl die NYHA-Klasse, als auch die körperliche Belastbarkeit gemessen an maximaler Sauerstoffaufnahme und 6-Minuten Gehstrecke verbessern kann. Wichtiger noch wurde nachgewiesen, dass CRT die Herzinsuffizienz-assoziierte Mortalität (Sterblichkeit) signifikant senkt, wobei diesbezüglich die Wertigkeiten von CRT-Schrittmachersystemen und CRT-ICDs auf die Langzeitüberlebensrate noch nicht vollständig geklärt sind. Entscheidend für die Effektivität der kardialen Resynchronisationstherapie ist die Auswahl geeigneter Patienten, da nicht jeder Herzinsuffizienzkranke von dieser Therapie profitiert.

Herzinsuffizienz - Epidemiologie und Grundlagen

Die Herzinsuffizienz, die mit wiederkehrenden Hospitalisationen, hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist, hat sich parallel zum Altersanstieg in der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten zu einem immer größer werdenden sozioökonomischen Problem entwickelt. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren sind weniger als ein Prozent der Bevölkerung westlicher Länder erkrankt, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind es bereits zwei bis fünf Prozent und bei den über 80-Jährigen fast zehn Prozent. Die Prävalenz beträgt weltweit drei Prozent. Männer erkranken häufiger als gleichaltrige Frauen mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5 : 1 8;9. In der Gesamtpopulation westlicher Länder treten pro Jahr etwa 1 bis 4/1000 Neuerkrankungen (Inzidenz) auf. Damit stellt sie eine der häufigsten kardiologischen Erkrankungen dar. Unter dem Begriff Herzinsuffizienz versteht man eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe zu gewährleisten

und damit ihren metabolischen Bedarf zu decken. Bei 80 bis 90 Prozent der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, in etwa 60 Prozent auf einer systolischen Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion von unter 40 Prozent. Trotz erheblicher Fortschritte in der Pharmakotherapie sind die negativen Auswirkungen von Reizleitungsstörungen auf die Hämodynamik bislang kaum berücksichtigt worden.

Das elektromechanische Problem

Jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer Ejektionsfraktion von höchstens 40 Prozent ohne Beschwerden des Patienten stellt eine Behandlungsindikation dar. Nach Beseitigung kausaler Ursachen (operativ, katheterinterventionell, medikamentös), Umsetzung und Ausschöpfung herzinsuffizienzgerechter Verhaltensmuster (Diät, Flüssigkeitszufuhr, Gewichtskontrolle, körperliche Bewegung und Reduktion vorhandener Risikofaktoren) stellt die optimierte stadiengerechte Pharmakotherapie mit ACE-Inhibitoren, AT-1-Rezeptorblockern, Diuretika, Beta-Blockern und Aldosteron-Rezeptorantagonisten die Basis jeder Herzinsuffizienztherapie dar. Von der medikamentösen Therapie unbeeinflusst bleiben jedoch elektrische Phänomene, die bei einem Teil der herzinsuffizienten Patienten als zusätzlich inter- und intraventrikuläre Leitungsverzögerungen auftreten. Diese beeinflussen sowohl die kardiale Leistungsfähigkeit der Patienten, als auch die Prognose negativ. Elektrische Leitungsverzögerungen sind häufig im Verlauf einer systolischen Dysfunktion zu finden. Eine verspätete Überleitung kann auf Höhe des AV-Knotens oder weiter distal auf Höhe der His-Purkinje-Fasern vorliegen und bedingt eine inter- und/oder intraventrikuläre Asynchronie. QRS-Verbreiterungen von mehr als 120 Millisekunden sind bei etwa einem Drittel aller Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie anzutreffen. Dabei überwiegt der Linksschenkelblock (25,2 %) vor dem Rechtsschenkelblock (6,1 %) und anderen intraventrikulären Verzögerungen (6,1 %). Beim Linksschenkelblock kommt es nach einer initialen elektrischen Aktivierung des interventrikulären Septums und folgender Aktivierung des rechten Ventrikels zu einer verzögerten Ausbreitung zur postero-lateralen Wand des linken Ventrikels, wodurch sich bei der Kontraktion der Hinterseitenwand das Kammerseptum und der rechte Ventrikel bereits relaxieren. Elektrische Verzögerungen, erst- bis zweitgradige AV-Blockierungen und QRS-Verbreiterungen über 120 Millisekunden, sind mit einem prognostisch signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert. In einer Substudie der Vesnarinon

(VEST)-Studie mit Patienten der NYHA-Klassen II – IV war die Mortalität bei einer QRS-Breite von mehr als 200 Millisekunden fünf Mal höher als bei einer QRS-Breite von weniger als 90 Millisekunden. Bedingt durch die inhomogene Aktivierung des linken Ventrikels bei Linksschenkelblock kommt es zu einer zeitlich versetzten Kontraktion verschiedener Wandsegmente. Die regional vorhandene Kontraktilität trägt durch fehlende Synchronisation nicht entsprechend zur globalen Pumpfunktion bei. Bereits in den 1980er-Jahren wurden von Bramlet et al. mittels Szintigramm die Abnahme der Auswurfleistung und der Belastbarkeit als Folge mangelnder Synchronisation bei Linksschenkelblock demonstriert. Grines et al. beschrieben bei Patienten mit Linksschenkelblock detailliert die Abnormalitäten der septalen Wandbewegung, die damit verbundene Asynchronie in der Kontraktion, der Ejektion, der Endsystole und Enddiastole des linken und rechten Ventrikels in der Echokardiografie.

EKG und Echokardiografie zur Detektion inter- und intraventrikulärer Leitungsstörungen

Neben der grundsätzlichen Beurteilung der QRS-Breite im Ruhe-EKG wurden im Zuge der Etablierung der kardialen Resynchronisation wurden die verschiedenen Einflüsse der inter- und intraventrikulären Leitungsverzögerungen auf Wandbewegungen, Wandgeschwindigkeiten und Flüsse detailliert analysiert und quantifiziert. Als Maß für den Grad der Asynchronität in der Echokardiografie können verschiedene Parameter herangezogen werden, deren Erhebung aus der einfachen zweidimensionalen Ableitung bis hin zur aufwändigen dreidimensionalen Rekonstruktion erfolgen kann. Besondere Bedeutung kommt der Beurteilung der Mitralinsuffizienz zu, die häufig begleitend bei Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock gefunden wird. Das prolongierte PR-Intervall der Patienten führt zu einer Verzögerung zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion. Zusammen mit der verminderten Relaxation der hypertrophen oder dilatierten Ventrikel reduziert sich der Blutstrom in der atrialen Systole, der ventrikuläre Druck kann in der späten Diastole den atrialen Druck überschreiten und damit einen prästolischen retrograden Fluss erzeugen. Hier kann durch die zeitgerechte Aktivierung des postero-lateralen Papillarmuskels und der angrenzenden Wandabschnitte die Mitral-Regurgitation verringert werden

Die kardiale Resynchronisationstherapie mit atrial-synchronisierter links- oder biventrikulärer Stimulation: wegweisende klinische Studien und deren Endpunkte

Erste Beobachtungen durch Bakker et al. 1994 konnten Einflüsse auf den invasiv gemessenen Aortenpulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck) als Äquivalent des Schlagvolumens und auf das Maximum der Ableitung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit (LV + dp/dt) als Maß für die globale Kontraktilität zeigen. Dabei wurden die Stimulationselektroden jeweils epikardial platziert. Die **PATH-CHF-I**-Studie von Auricchio et al. und andere Studien zeigten signifikante akute Verbesserungen anhand hämodynamischer Parameter wie Pulsdruck (PP), LV + dP/dt, Anstieg der LV-Füllungszeit, Reduktion des pulmonalkapillären Druckes, Reduktion des enddiastolischen Druckes sowie Verbesserungen in kardiopulmonalen Belastungstests. Darüber hinaus konnte die klare Abhängigkeit des hämodynamischen Benefits vom jeweiligen AV-Intervall demonstriert werden. Die **MUSTIC**-Studie war die erste publizierte randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und einer Länge des QRS-Komplexes von mehr als 150 Millisekunden mit Sinusrhythmus (SR) oder einer Länge des QRS-Komplexes von mehr als 200 Millisekunden bei Vorhofflimmern (VF). Gezeigt werden konnte ein Anstieg der Sechs-Minuten-Gehstrecke (+ 22 %; $p = 0,004$), eine Reduktion der Mitral-Regurgitation, ein Anstieg der LV-EF um fünf Prozent bei Sinusrhythmus und vier Prozent bei Vorhofflimmern ($p = 0,04$) sowie eine Reduktion der Hospitalisationsrate. Die im darauffolgenden Jahr publizierte **MIRACLE**-Studie zeigte ebenfalls signifikante Verbesserungen in der Sechs-Minuten-Gehstrecke (+ 13%, $p = 0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (+ 8 %, $p = 0,009$), einen Anstieg der LV-EF (+ 4,6 %, $p = 0,001$), sowie Verringerungen der Mitral-Regurgitation ($p = 0,001$) und der Hospitalisationsrate. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der Größe der linken Herzkammer ($p = 0,001$) und eine Verkürzung des QRS-Komplexes im Mittel um 20 Millisekunden ($p = 0,001$) unter CRT nachgewiesen. Aus diesen Ergebnis ergab sich erstmalig der Nachweis eines „reversen Remodelings des Herzens“ durch CRT mit Abnahme der linksventrikulären-Volumina und Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion. Auch wenn sich in der MIRACLE-Studie die Endpunkte in der Mortalität nach sechs Monaten nicht signifikant unterschieden, so konnte doch im kombinierten Risiko von Tod und Hospitalisation eine signifikante Überlegenheit in der CRT-Gruppe erreicht werden ($p = 0,03$). Auch die **InSync-ICD** und die **PATH-CHF-II**-Studie wiesen eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität unter

chronischer Resynchronisationstherapie nach, letztere jedoch mit einem signifikanten Therapievorteil nur bei Patienten mit einem QRS-Komplex > 150 ms. Nachdem diese Studien eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und der kardialen Funktion durch CRT nachgewiesen hatten, untersuchten die anschließend durchgeführten und bislang größten CRT-Studien COMPANION und CARE-HF ob die chronische kardiale Resynchronisationstherapie auch zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt. Die **COMPANION**-Studie untersuchte 1520 Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV, die entweder eine optimale medikamentöse Therapie allein oder in Kombination mit einem CRT-Schrittmachersystem (CRT-SM) oder einem CRT-ICD erhielten. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde die Gesamtmortalität oder Hospitalisierungsrate jedweder Ursache gewählt. Für diesen primären Endpunkt wurde eine signifikante Risikoreduktion durch CRT-SM (19%) und CRT-ICD (20%) gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie nachgewiesen. Das kombinierte Risiko eines Todes durch oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz war bei CRT-SM um 34% ($P < 0.002$) und bei CRT-ICD um 40% ($P < 0.001$) reduziert. Demgegenüber war eine signifikante Risikoverminderung gegenüber alleiniger medikamentöser Behandlung für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität nur bei CRT-ICD (36%, $P = 0.003$) zu verzeichnen, der Überlebensvorteil bei CRT-SM (24%) war statistisch nicht signifikant ($P = 0.059$). Die 2005 veröffentlichte **CARE-HF**-Studie untersuchte bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium III oder IV neben kardialen Parametern und klinischer Symptomatik die Auswirkungen einer chronischen CRT-Schrittmacher-Therapie auf die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie. Einen CRT-ICD (Defibrillator)-Arm gab es in dieser Studie nicht. Neben einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Funktion, klinischen Symptomatik und Lebensqualität konnte die CARE-HF-Studie darüber hinaus nicht nur eine geringere Hospitalisierungsrate sondern auch eine deutliche Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 36% ($P < 0.002$) nachweisen.

Mit diesen Studienergebnissen liegt der Beweis vor, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei geeigneten Patienten die klinische Symptomatik verbessert und die Hospitalisierungsrate und (vor allem!) die Mortalität verringert.

Resynchronisation und plötzlicher Herztod – CRT-Schrittmacher versus CRT-ICD

(Defibrillator)

An Herzinsuffizienz erkrankte Patienten mit einer LV-EF von 25 Prozent sterben zu 30 bis 50 Prozent an ventrikulären Tachyarrhythmien (Kammerrhythmusstörungen / Kammertachycardien / Kammerflimmern) und es muss unser primäres therapeutisches Ziel sein die Mortalität an Herzinsuffizienz erkrankter Patienten zu reduzieren.

Basierend auf der MADIT-II-Studie herrscht Einigkeit, dass Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, die für die Resynchronisation geeignet sind, auch ohne eine elektrophysiologische Testung einen Defibrillator erhalten sollten. Schwieriger und uneinheitlich ist die Datenlage für die prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit einer idiopathischen Kardiomyopathie (Dilatativer Kardiomyopathie). In der COMPANION-Studie, die Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz untersuchte, war für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität nur im CRT-ICD-Arm eine signifikante Risikoreduktion (um 36%) nachzuweisen, während der Vorteil des CRT-SM-Arms (24%) in dieser Studie nicht signifikant war.

Interessanterweise ergab die CARE-HF-Studie für die CRT-SM-Therapie eine signifikante Risikoreduktion für die Gesamtmortalität um ebenfalls 36%. Ist also auch bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz sinnvoll die CRT mit einem ICD zu kombinieren? Eine Meta-Analyse großer klinischer Studien hat gezeigt, dass die ICD-Therapie bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie hinsichtlich der Mortalität einer alleinigen medikamentösen Therapie signifikant überlegen ist. Ergebnisse des *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trials (SCD-HeFT)*, der zeigt, dass die ICD-Therapie signifikant die 5-Jahres-Mortalität von Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz (LVEF \leq 35%) senkt, unterstützen diese Analyse.

Von daher erscheint die Kombination der Resynchronisation mit einem ICD aus Sicht des Autors sinnvoll. Letztlich sollte die Wahl zu einem CRT-Gerät mit Defibrillator aber auch immer die Begleiterkrankungen, die allgemeine Prognose, Lebensumstände sowie die langfristige Möglichkeit einer Herztransplantation berücksichtigen und somit eine individuelle Entscheidung bleiben.

Kardiale Resynchronisation – praktisches Vorgehen

Basierend auf den bisher verfügbaren Studien, Richtlinien der American Heart Association (AHA) und dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie lassen sich folgende Aussagen treffen:

Wer ist für die Resynchronisation geeignet?

Alle Patienten mit einer Herzinsuffizienz idiopathischer und ischämischer Genese, einer klinischen Symptomatik einzustufen nach NYHA II bis IV trotz optimaler Pharmakotherapie, einem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) von mehr als 55 Millimetern, einem LSB-QRS von $\geq 120 - 150$ Millisekunden sowie einer LV-EF von weniger als 35 Prozent. Die Indikationsstellung bei LSB-QRS-Dauern von ≥ 120 bis 150 ms erfolgt gemäß dem *Empfehlungsgrad* und *Evidenzniveau* der DGK-Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie.

Resynchronisationssysteme

Nachdem die ersten Versuche zur Resynchronisation bei operativen Revaskularisierungen mit dem Aufnähen von epikardialen Elektroden auf den linken Ventrikel erfolgten und bis Ende der 1990er-Jahre der Zugang mittels einer herzchirurgischen lateralen Minithorakotomie angewendet werden musste, wurden Elektroden entwickelt, die über den Koronarsinus transvenösen Zugang zur lateralen Wand des linken Ventrikels gewährten. Dies ermöglicht eine minimalinvasiven Eingriff, der dem Zugangsweg einer einfachen Herzschrittmacherimplantation entspricht. Aufgrund der inzwischen verfügbaren Elektrodensysteme kann heute vom geübten Implantateur aufgrund des Koronarvenen-Angiogramms anhand des Zielvenendurchmessers, der Venenlänge, ihrer Kurvigkeit sowie ihres Abgangswinkels aus dem Coronarsinus eine gezielte Selektion erfolgen, um den größtmöglichen Implantationserfolg zu gewährleisten und eine Stimulation des Nervus Phrenicus mit Zwerchfellzucken zu vermeiden. Durch die Entwicklung erst bipolarer und inzwischen auch verfügbarer multipolarer Elektroden bietet sich die Möglichkeit, durch die Programmierung unterschiedlicher Wahrnehmungs- und Stimulationskonfigurationen, das Verhältnis von linksventrikulärer Reizschwelle zur Phrenicus-Schwelle günstig zu beeinflussen. Zunehmend werden in neueren Systemen zusätzlich Diagnostikfunktionen eingebunden, die über ein Herzfrequenz-Monitoring, die Herzfrequenzvariabilität, Atemfrequenz, Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge, Herzleistungsanalyse und die

Aktivität des Patienten aus der Geräteabfrage Rückschlüsse auf den Verlauf der Herzinsuffizienz, Therapieänderungen und Effekte der Resynchronisation zulassen telemetrisch per Fernabfrage von zuhause abgefragt und dem Arzt übermittelt werden können.

Zum Autor:

Privatdozent Dr. med. Stephan Götze, Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie, ist nach verschiedenen beruflichen Stationen in Deutschland und den USA seit Januar 2011 niedergelassen in der praxis westend Berlin und deren Mitinhaber.

Mehr Informationen zu Dr. Götze:

www.kardiologie-praxiswestend-berlin.de/kardiologie/aerzte/goetze/