

Martin Coenen, Christian Sticherling

Kardiologie, Universitätsspital, Basel

Kardiale Resynchronisations- therapie (CRT): mit oder ohne ICD-back-up?

Abstract

*Cardiac Resynchronisation Therapy (CRT):
with or without ICD back-up?*

The incidence of heart failure is increasing and patients are threatened to die of pump failure as well as of sudden cardiac death (SCD). Lately, cardiac resynchronisation therapy (CRT) has been introduced to treat patients with persistent heart failure and dyssynchronous left ventricular activation evidenced by complete left bundle branch block in the ECG. The COMPANION trial demonstrated, that in patients with an EF <0.35, NYHA class III or IV, and complete left bundle branch block, CRT with and without implantable cardioverter defibrillator (ICD) back-up reduced the combined endpoint of mortality and hospitalisation. A reduction in total mortality could only be achieved by the use of CRT-ICD. The CARE-HF trial randomised similar patients to CRT or medical treatment. The secondary endpoint of death from all causes was reached by significantly fewer patients in the CRT group. However, approximately one third of the deaths was attributable to SCD.

To date, there is no trial available comparing the effects of CRT and CRT-ICD on total mortality as a primary endpoint. Apart from the results of the COMPANION trial, several conclusions can be drawn from primary prevention trials in the general ICD population. The SCD-HeFT trial showed a significant mortality reduction in patients with an LVEF ≤0.35 who received an ICD for primary prevention as compared to placebo and amiodarone. After successful treatment with CRT, the mean LVEF improved from 0.25 to 0.32 in the CARE-HF trial. The majority of patients would therefore continue to fulfil the criteria for ICD-implantation according to the SCD-HeFT trial. SCD-HeFT also showed a mortality reduction in patients with NYHA class II but not in those with NYHA class III. It is conceivable, that CRT can change the mode of

death from pump failure to SCD. To date, the available data indicate, that an ICD-back-up should at least be considered in every patient eligible for CRT therapy.

Key words: cardiac resynchronisation therapy; sudden cardiac death; heart failure; defibrillator

Zusammenfassung

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz nimmt zu und somit auch die Zahl der Patienten, die vom plötzlichen Herztod (PHT) sowie dem Tod durch kardiales Pumpversagen bedroht sind. In den letzten Jahren wurde für Patienten mit therapierefraktärer systolischer Herzinsuffizienz und komplettem Linksschenkelblock die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als neuartige Behandlungsoption eingeführt. Die COMPANION-Studie konnte erstmals demonstrieren, dass bei Patienten mit einer LVEF ≤0,35, Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV sowie komplettem Linksschenkelblock die CRT den kombinierten Endpunkt von Mortalität und Hospitalisierung reduziert. Diese Reduktion fand sich sowohl bei CRT-Schrittmachern als auch bei CRT-Systemen mit zusätzlicher Defibrillator-Funktion (CRT-ICD). Eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität wurde allerdings nur durch den CRT-ICD erreicht. In der CARE-HF-Studie wurde ein ähnliches Patientenkollektiv in einen medikamentösen und einen CRT-Schrittmacher-Arm randomisiert. In der CRT-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität, wobei jedoch rund

Korrespondenz:
PD Dr. Christian Sticherling
Kardiologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
E-Mail: csticherling@uhbs.ch

ein Drittel der Todesfälle auf den PHT zurückzuführen waren.

Gegenwärtig liegen noch keine Studien vor, welche den Einfluss von CRT und CRT-ICD auf die Gesamtmortalität direkt miteinander vergleichen. Neben den Ergebnissen der COMPANION-Studie können auch aus den Primärpräventionsstudien zur ICD-Therapie gewisse Schlussfolgerungen gezogen werden. In der SCD-HeFT-Studie konnte beispielsweise durch die Implantation eines ICD sowohl gegenüber Amiodaron als auch gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit einer LVEF $\leq 0,35$ erzielt werden. Durch den Einsatz der CRT konnte in der CARE-HF-Studie die EF zwar von 0,25 auf 0,32 verbessert werden. Der Grossteil dieser Patienten erfüllt somit aber nach SCD-HeFT weiterhin die Kriterien zur primärprophylaktischen Implantation eines ICD. Zudem konnte in der SCD-HeFT-Studie die Gesamtmortalität nur bei Patienten im NYHA-Stadium II, nicht aber im NYHA-Stadium III signifikant gesenkt werden. Es ist also denkbar, dass CRT in dieser Population die Haupttodesursache vom Pumpversagen in Richtung PHT verschiebt. Aufgrund der gegenwärtig vorliegenden Daten sollte daher bei jedem Patienten mit der Indikation zur CRT der Einsatz eines CRT-ICD-Systems zumindest diskutiert werden.

Key words: kardiale Resynchronisationstherapie; plötzlicher Herztod; Herzinsuffizienz; Defibrillator

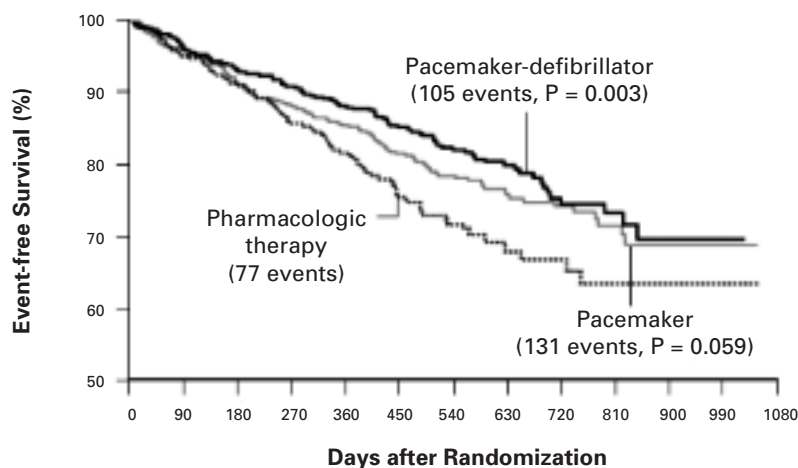


Abbildung 1

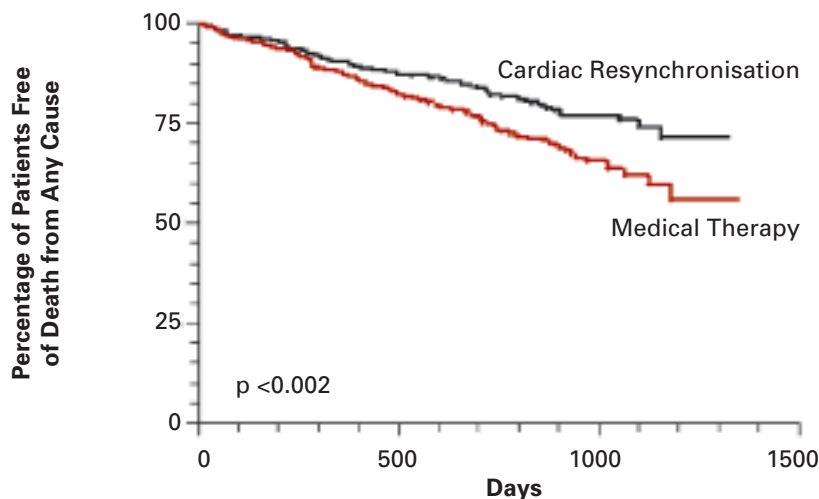
Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt der COMPANION-Studie: Zeit bis zum Tod oder bis zur kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung [aus: Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49. Copyright © 2006. Massachusetts Medical Society. All rights reserved.].

Einführung

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen und wird in den kommenden Jahren weiter steigen. Im letzten Jahrzehnt konnten die Symptomatik und die Prognose dieser Patienten durch den Einsatz von Betablockern, Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Spironolacton deutlich verbessert werden. Eine Subgruppe der herzinsuffizienten Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) unter 0,35, Symptomen im NYHA-Stadium III oder IV und einem kompletten Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer >120 ms profitiert von der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), und zwar sowohl bezüglich Verbesserung der objektiven Leistungskapazität als auch der subjektiven Lebensqualität. Kürzlich konnte in der CARE-HF-Studie im CRT-Arm zudem eine Reduktion der Mortalität demonstriert werden [1]. Prinzipiell sind herzinsuffiziente Patienten sowohl vom Tod durch kardiales Pumpversagen als auch durch den PHT bedroht. Die MERIT-Studie untersuchte beispielsweise den Einfluss von Metoprolol auf die Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II bis IV [2]. In dieser typischen Herzinsuffizienzpopulation war der PHT mit 60% die häufigste Todesursache, gefolgt von progressiver Herzinsuffizienz mit Pumpversagen bei 25%. Der PHT fand sich wesentlich häufiger bei Patienten im NYHA-Stadium II, wogegen die Patienten im NYHA-Stadium IV häufiger am Pumpversagen starben. Eine Reihe von Studien hat mittlerweile eine signifikante Reduktion des PHT bei Patienten mit einer EF $\leq 0,35$ durch primärprophylaktische Implantation eines ICD demonstriert [3–5]. Da es sich hierbei um sehr ähnliche Patientenkollektive handelt, stellt sich die Frage, ob alle Patienten mit einer Indikation zur CRT auch gleichzeitig einen ICD zur Primärprävention erhalten sollten.

Mortalitätsstudien zur kardialen Resynchronisationstherapie

In den letzten Jahren haben eine Reihe von Studien die technische Durchführbarkeit der biventrikulären Stimulation und deren therapeutischen Effekt auf die Leistungsfähigkeit bei herzinsuffizienten Patienten nachgewiesen [6, 7]. Mit COMPANION und CARE-HF liegen nun zwei Studien vor, welche auch eine Mortalitätsreduktion durch CRT demonstrieren konnten [1, 8].



No. at Risk

Cardiac resynchronization	409	376	351	213	89	8
Medical therapy	404	365	321	192	71	5

Abbildung 2

Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt der CARE-HF-Studie: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache [aus: Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140–50. Copyright © 2006. Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.].

In der COMPANION-Studie wurden 1520 Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse III und IV, EF $\leq 0,35$, Linksschenkelblock >120 ms und erhaltenem Sinusrhythmus in drei Arme randomisiert: optimierte pharmakologische Therapie (OPT), OPT und CRT oder aber OPT und CRT-ICD. Der kombinierte primäre Endpunkt von Tod oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz konnte durch CRT um 34%, durch CRT-ICD um 40% signifikant gesenkt werden. Der sekundäre Endpunkt der Gesamtmortalität wurde hingegen nur durch CRT-ICD signifikant um 36% gesenkt (Abb. 1). Obgleich die Studie nicht für einen Vergleich zwischen CRT und CRT-ICD konzipiert war, so ist doch anzunehmen, dass der ICD einige PHT verhindert haben dürfte.

Die CARE-HF-Studie randomisierte 813 herzinsuffiziente Patienten mit einer EF

$\leq 0,35$, NYHA-Klasse III oder IV, Linksschenkelblock >120 ms und erhaltenem Sinusrhythmus auf OPT oder OPT und CRT. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 29 Monaten konnten durch CRT sowohl der kombinierte primäre Endpunkt «Tod jeglicher Ursache» oder «Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Ereignisse», als auch der sekundäre Endpunkt der Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden (Abb. 2). Letzterer wurde durch den Einsatz von CRT von 30% auf 20% reduziert. Bei genauer Betrachtung zeigt sich, dass in der medikamentösen Gruppe 32% und in der CRT-Gruppe 35% der Todesfälle durch PHT bedingt waren.

In einer Vielzahl von kleineren Studien und im CRT-Arm der MIRACLE-Studie konnte nun bereits gezeigt werden, dass CRT zu einem «reversen linksventrikulären remodeling» mit Verkleinerung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina und Diameter und damit auch zu einer Reduktion der Mitralsuffizienz führt [9–13]. Bei näherer Betrachtung der Überlebenskurven aus der COMPANION-Studie wird ersichtlich, dass sich der Vorteil der CRT-Gruppe gegenüber der medikamentös therapierten Gruppe erst nach ungefähr 8 Monaten herauskristallisiert. Der Effekt auf die verbesserte Pumpfunktion scheint vor allem auf das verzögert einsetzende «reverse ventrikuläre remodeling» zurückzuführen zu sein [1, 14]. Dagegen divergieren die Überlebenskurven der CRT-ICD-Gruppe und der medikamentösen Gruppe bereits viel früher, was möglicherweise durch die frühzeitige Verhinderung des PHT zu erklären ist.

Studien zur primärpräventiven ICD-Implantation (Tab. 1)

Da in den grossen ICD-Studien zur Primärprävention des PHT ein Patientenkollektiv untersucht wurde, welches dem der CRT-Studien in vielerlei Hinsicht sehr ähnlich ist, dürfen auch aus diesen Studienergebnissen gewisse Rück-

Tabelle 1

Ausgewählte, randomisierte klinische Studien zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes (PHT) durch den ICD.

Studie	Patienten (n)	Mittl. Follow-up (Mon.)	Mittlere LVEF (%)	NYHA III oder IV (%)	RRR (%)	p
MADIT II (ICMP)	1232	20	23 ± 6	29	31	0,007
DEFINITE (NICMP)	458	29	21	20	56	0,08
SCD-HeFT (ICMP und NICMP)	2500	45	25	70	23	0,007

RRR = relative Risikoreduktion

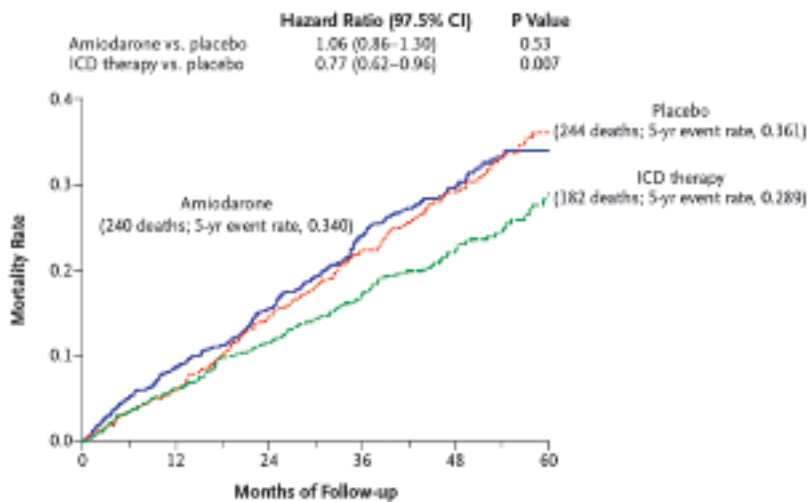


Abbildung 3

Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt der SCD-HeFT-Studie: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache [aus: Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37. Copyright © 2006. Massachusetts Medical Society. All rights reserved.].

schlüsse hinsichtlich der Notwendigkeit eines ICD-back-up bei CRT gezogen werden.

Der im Jahre 2002 veröffentlichte *Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)* bediente sich bei Postinfarkt-Patienten lediglich der eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ($EF \leq 0,30$) als Einschlussparameter und verzichtete auf weitere Risikostratifizierungsparameter [4]. Nach 20 Monaten war die Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die vor allem mit Amiodaron behandelt war. Bei einer deutlich geringeren Mortalität der Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (NICMP) ist der Nachweis des Vorteils einer ICD-Therapie zur Primärprävention schwieriger.

Im *Defibrillator in Non-Ischemic Cardiomyopathy Trial (DEFINITE)* wurden 458 Patienten mit NICMP, $LVEF \leq 0,35$ und nicht-anhaltenden Kammertachykardien oder mehr als 10 ventrikulären Extrasystolen pro Stunde im Holter-EKG auf einen ICD oder eine konventionelle Therapie randomisiert [3]. Obgleich der PHT hochsignifikant gesenkt werden konnte, zeigte die Gesamtmortalität nach 2 Jahren keinen signifikanten Unterschied, jedoch einen deutlichen Trend zugunsten des ICD (7,9% vs 14,1%; $p = 0,08$).

Der *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)* randomisierte über 2500 Patienten mit einer $EF \leq 0,35$ und NYHA-Klasse II oder III entweder auf eine konventionelle Therapie, konventionelle Therapie und

ICD oder konventionelle Therapie und Amiodaron [5]. Nahezu die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte eine dilatative Kardiomyopathie. Obgleich in der SCD-HeFT-Studie die Gesamtmortalität durch den ICD gesenkt werden konnte (Abb. 3), zeigen Subgruppenanalysen, dass für die Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erneut nur ein deutlicher Trend zugunsten des ICD nachweisbar ist ($p = 0,06$). Desweiteren erbrachte der ICD keinen Vorteil bei Patienten mit einer $EF > 0,30$ oder denjenigen im NYHA-Stadium III.

Rolle des ICD in der kardialen Resynchronisationstherapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt noch keine Studie vor, die den Einfluss eines CRT-Systems mit dem eines CRT-ICD auf die Gesamtmortalität als primären Endpunkt vergleicht.

Obgleich die COMPANION-Studie nicht für diesen Vergleich konzipiert war, zeigte sie allerdings, dass die Gesamtmortalität gegenüber medikamentös behandelten Patienten lediglich durch den Einsatz eines CRT-ICD Systems, nicht aber durch CRT alleine, signifikant gesenkt werden konnte.

Die CRT hat zweifelsohne einen positiven Einfluss auf die Verhinderung der Progression und auf die Verbesserung der Symptomatik der Herzinsuffizienz. Knapp 30% der Patienten profitieren allerdings nicht von der CRT. Gleichzeitig haben nahezu alle Patienten mit einer Indikation zu CRT auch eine Indikation zur primärpräventiven ICD-Therapie. Legt man die EF von weniger als 0,35 als den wichtigsten Parameter zur Risikostratifizierung bezüglich PHT zugrunde, so zeigt sich, dass durch den Einsatz der CRT die $LVEF$ von 0,24 auf 0,30 in der MIRACLE-Studie und von 0,25 auf 0,32 in der CARE-HF-Studie gesteigert werden konnte. Trotz der erfreulichen Verbesserung bewegt sich die EF der meisten Patienten somit immer noch in einem Bereich, in dem eine primärpräventive ICD-Therapie indiziert ist. Schliesslich konnte in der SCD-HeFT-Studie demonstriert werden, dass der PHT vor allem bei Patienten mit NYHA-Klasse II, nicht aber NYHA-Klasse III, durch einen ICD signifikant reduziert wird. Aus den vorliegenden Daten kann man vermuten, dass somit möglicherweise auch die Haupttodesursache vom Pumpversagen in Richtung PHT verschoben wird, was ebenfalls für einen ICD-back-up spräche. Sicherlich wird es weiterhin individuelle Fälle geben, in denen CRT aus rein sym-

ptomatischen Gründen indiziert ist oder in denen der Patient sich gegen einen Defibrillator ausspricht. Aufgrund der gegenwärtig vorliegenden Daten sollte jedoch bei jedem Patienten mit der Indikation zu CRT der Einsatz eines CRT-ICD-Systems diskutiert werden.

Literatur

- 1 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronisation on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49.
- 2 MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- 3 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
- 4 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
- 5 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
- 6 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80.
- 7 Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronisation and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. *JAMA* 2003;289:2685–94.
- 8 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronisation therapy with or without an implantable cardioverter defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
- 9 Capasso F, Giunta A, Stabile G, Turco P, LaRocca V, Grimaldi G, et al. Left ventricular functional recovery during cardiac resynchronisation therapy: predictive role of asynchrony measured by strain rate analysis. *PACE* 2005;28:S1–4.
- 10 Boriani G, Fallani F, Martignani C, Biffi M, Saporito D, Greco C, et al. Cardiac resynchronisation therapy: effects on left and right ventricular ejection fraction during exercise. *PACE* 2005;28:S11–14.
- 11 Funck RC, Koelsch S, Waldhans S, Prinz H, Grimm W, Moosdorf R, et al. Marked improvement in left ventricular function and significant reverse left ventricular remodeling within 3 months of cardiac resynchronisation therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *PACE* 2005;28:5–7.
- 12 Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronisation therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
- 13 Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronisation therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–90.
- 14 Jarcho JA. Resynchronizing ventricular contraction in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1594–7.