

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Malte Kelm

Leitliniengerechte Versorgung von hochgradig herzinsuffizienten Patienten mit
kardialer Resynchronisationstherapie oder Defibrillator in einem Haus der
Schwerpunktversorgung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Farid Ziayee
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ernst Günter Vester

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Decking

Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in entwickelten Ländern und nimmt in der Tendenz in Prävalenz und Inzidenz zu [1]. Die Therapie beinhaltet neben der optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit einer hocheingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ die Gerätetherapie mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) bzw. einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) [5]. Dies ist durch zahlreiche klinische Studien über mögliche Vorteile der Geräteimplantation zur Primärprävention eines plötzlichen Herztodes und einer Verbesserung der Pumpfunktion im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie belegt und in aktuellen Leitlinien implementiert [5,11-16]. Dennoch belegen zahlreiche nationale und internationale Register, dass die Leitlinienpenetranz unter 20% liegt [26-28].

In dieser Arbeit sollte retrospektiv gezeigt werden, inwiefern diese Leitlinienpenetranz in einem Haus der Schwerpunktversorgung höher liegen kann. Dazu wurden 194 chronisch herzinsuffiziente Patienten mit einer echokardiographisch, lävografisch oder interventionell festgestellten Ejektionsfraktion von unter 35% retrospektiv bezüglich der Versorgung mit einem entsprechenden Gerät untersucht. Dabei lag die Leitlinienpenetranz bei mindestens 92,3 %.

Die Gründe für den unterschiedlichen Umgang mit dieser Vorgabe von Leitlinien können vielfältig sein. Neben politischen und sozialen Gegebenheiten in den jeweiligen Ländern kommen vor allem persönliche Präferenzen der behandelnden Ärzte, die Einstellung der Patienten gegenüber einer operativen Therapie, die Compliance der Patienten und die Erfahrung des jeweiligen Hauses zu tragen. Neben gesundheitlichen Aspekten spielen auch ökonomische Gegebenheiten eine Rolle. Hier sollten neben durch die Gerätetherapie gewonnen Lebensjahre auch die Gesundheit innerhalb dieser Zeit einfließen. Ein dafür etablierter Begriff ist das sogenannte qualitätskorrigierte Lebensjahr. Klinische Studien bezüglich der Kosteneffizienz von ICD und CRT haben insgesamt gezeigt, dass eine Gesellschaft, die bereit ist, Mehrkosten von 50000 € pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr zu tragen, von der Gerätetherapie profitiert [47-51].

Entgegen den Aussagen großer nationaler und internationaler Register konnte gezeigt werden, dass die Leitlinienpenetranz bezüglich der Gerätetherapie bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten in einem Haus der Schwerpunktversorgung, wie in diesem Beispiel, mit über 90 % deutlich höher liegen kann. Somit ist eine flächenhaft

leitliniengerechte Geräteversorgung bei chronisch herzinsuffizienten Patienten denkbar.

Summary

With a rise in prevalence and incidence, chronic heart failure is considered one of the most frequent diseases in developed countries [1]. Therapy consists of general measures as changes in lifestyle, pharmacological therapy and implantation of cardiac resynchronization therapy (CRT) or implantable cardiac defibrillator (ICD) [5]. Implantation of a device in patients with an ejection fraction equal or lower than 35 % is implemented in current guidelines to prevent sudden cardiac death and to improve cardiac function [11-16]. Yet, numerous national and international registries give evidence of a very low penetrance of guidelines of 20 % or lower [26-28].

This study examines if the penetrance of guidelines can be higher in a hospital with specialized medical service. Thus, data of 194 patients with chronic heart failure and an ejection fraction ≤ 35 % (assessed in echocardiography, levocardiography or conventional angiography) has been collected and evaluated retrospectively. Penetrance of guidelines was at least 92,3 %.

There can be many reasons resulting in this different handling of guidelines such as national political or social predispositions, personal preference and experience of the referring physicians as well as the compliance and individual decision of the patient.

The implantation of a device influences the healthcare system from the economic point of view. But also the quantity and quality of live years saved by device therapy should be taken into account. Clinical trials for cost-efficiency of ICD, CRT and CRT-D have shown that a society that is willing to pay 50.000 € per quality-adjusted live year can profit from device therapy [47-51]

In contrast to the statement of numerous registries, the penetrance of guidelines concerning device therapy in patients with chronic heart failure can be much higher in a hospital with specialized medical service as shown in our population with over 90 %. Therefore, an extensive supply with device therapy for this group of patients is imaginable.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	VII
2	Einleitung	1
2.1	Die chronische Herzinsuffizienz und ihre mögliche Ursachen	1
2.2	Regulationsmechanismen	2
2.3	Negatives Remodelling und die Pathophysiologie der Linksherzinsuffizienz	4
2.4	Symptomatik der Herzinsuffizienz	5
2.5	Therapie der Herzinsuffizienz	6
2.6	Klinische Studienlage	9
2.7	Leitlinien	11
2.8	Fragestellung	11
3	Material und Methoden	12
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	12
3.2	Die Ejektionsfraktion als Indikator für eine hocheingeschränkte linksventrikuläre Funktion und ihre Ermittlung	12
3.3	Ausgangsdaten	15
3.4	Nachverfolgung der Patienten	16
3.5	Datenerhebung	16
3.6	Statistik	16
4	Ergebnisse	17
5	Diskussion	19
5.1	Vergleichsstudie	19
5.2	Mögliche Gründe für eine niedrige Leitlinienpenetranz	20
5.3	Kosteneffizienz ICD, CRT und CRT-D	21
5.4	Fazit:	22
6	Literaturverzeichnis	23

1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ASE	American Society of Echocardiography
AT1	Angiotensin-Rezeptor-Typ 1
CARE	Cardiac Resynchronisation in Heart Failure Trial
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
ICER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVV	Linksventrikuläres Volumen
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
QALY	Quality-adjusted life-years
RAFT	Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild to Moderate Heart Failure
REVERSE	Resynchronisation reverses remodelling in systolic left ventricular dysfunction
SV	Schlagvolumen
WHO	World Health Organization
YLS	Years-of-live-saved

2 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist mit einer geschätzten Inzidenz von bis zu 300000 neu aufgetretener Fälle pro Jahr und einer Prävalenz von bis zu 1,8 Millionen Fällen zu jedem gegebenen Zeitpunkt in Deutschland eines der am häufigsten auftretenden Krankheitsbilder [1]. Ein Grund dafür liegt paradoxerweise unter anderem im medizinischen Fortschritt, da eine immer höhere Lebenserwartung bei Patienten mit chronischem Myokardinfarkt oder Herzklappenfehlern auch mit einer wachsenden Anzahl von Herzinsuffizienzpatienten einhergeht. Deshalb ist es eine ernstzunehmende gesellschaftliche und vor allem gesundheitspolitische Problem- und Fragestellung, da es sehr wahrscheinlich ist, dass die Inzidenz in den folgenden Jahrzehnten weiter ansteigen wird [2]. In Deutschland stellt die Herzinsuffizienz die häufigste Ursache der Hospitalisierung dar [3]. Zunächst soll der Begriff der Herzinsuffizienz im Folgenden erörtert werden.

2.1 Die chronische Herzinsuffizienz und ihre möglichen Ursachen

Die WHO definiert die Herzinsuffizienz als eine verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer Funktionsstörung der Herzkammern. Der Begriff ist demzufolge mehr als ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie zu verstehen denn eine isolierte Krankheit. Es erscheint zunächst sinnvoll, diese Vielfalt in ein Versagen durch Verminderung des Herzzeitvolumens (Low-output-failure) und ein Versagen trotz Erhöhung dessen (High-output-failure) einzuteilen. Bei Letzterem liegt das Problem nicht primär am Herzmuskel, sondern begründet sich beispielsweise in einer Anämie, einer Sepsis oder einem arteriovenösen Shunt (direkter Kurzschluss zwischen Arterie und Vene) und soll als seltene Ursache hier nicht weiter behandelt werden. Ein vermindertes Herzzeitvolumen kann pathophysiologisch durch drei verschiedene Arten von Störungen bedingt sein, was wiederum heterogene Krankheitsgruppen bedingt. Zum einen die Austreibungsphase betreffenden, systolischen Ventrikelfunktionsstörungen mit der koronaren Herzkrankheit (im engeren Sinne der Myokardinfarkt), den Kardiomyopathien (vor allem die dilatative Kardiomyopathie), der Myokarditis, Vitien (Herzklappenfehler und angeborene Kurzschlussverbindungen der

Herzhöhlen) sowie arterielle und pulmonale Hypertonie. Zum anderen die entsprechenden, die Füllungsphase betreffenden, diastolischen Störungen mit der arteriellen Hypertonie, der Frühphase einer koronaren Herzerkrankung oder Mikrozirkulationsstörung, der konstriktiven Perikarditis, der restriktiven Kardiomyopathie und letztlich der Herzbeuteltamponade als akuter Fall. Dazu gesellt sich dann die Gruppe der Herzrhythmusstörungen, die sowohl eine akute als auch eine chronische Herzinsuffizienz verursachen können als auch aus einer Herzinsuffizienz resultieren können. Aufgrund der Dilatation des linken Herzens kommt es zu einer elektrischen Instabilität mit Auftreten von Herzrhythmusstörungen aus dem Kammermyokard (ventrikuläre Tachykardien). Eine ventrikuläre Tachykardie ist eine regelmäßige erhöhte Frequenz über 100 Schläge pro Minute mit Erregungsbildung im Kammermyokard. Kammerflimmern mit über 320 Schläge pro Minute bzw. ungeordneter elektrischer Erregung kann die Folge sein und stellt eine medizinische Notfallsituation dar. Beide Rhythmusstörungen können in Abhängigkeit von der Frequenz und der Dauer zu einem Kreislaufversagen führen. Der menschliche Körper begegnet einem sich langsam entwickelndem Defizit an Herzmuskelkraft zunächst mit einer Reihe von physiologischen Kompensationsmechanismen, bevor sich die Krankheit klinisch manifestiert [4].

2.2 Regulationsmechanismen

Der Körper kann direkt zur Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes reagieren und sekundär über neurohumorale Mechanismen antworten: Zunächst einmal verbleibt durch das verminderte Herzzeitvolumen mehr Blut im Herzen zurück. Dadurch werden im Rahmen des sogenannten Frank-Starling-Mechanismus die Herzmuskelzellen gedehnt und erreichen durch eine bessere Kontraktilität ein höheres, beziehungsweise wieder normales Schlagvolumen (Blutvolumen, das während einer Systole aus der linken Herzkammer ausgeworfen wird). Zudem wird auch die myokardiale Kontraktionsreserve durch körpereigene Katecholamine ausgeschöpft, d.h. die Verkürzungsfähigkeit der Herzmuskelzellen wird verbessert. Durch das verringerte Herzzeitvolumen (HZV) wird das Gleichgewicht im vegetativen Nervensystem zugunsten des Sympathikus verändert. Herznahe Barorezeptoren am Aortenbogen und in der A. carotis erfassen einen Blutdruckabfall und leiten die Information über

efferente Nervenfasern an den Hirnstamm, welcher über den sympathischen Grenzstrang die Nebennieren zur Ausschüttung von körpereigenem Adrenalin anregt. Adrenalin wirkt einerseits über eine Vasokonstriktion der Hautgefäße und der Gefäße, welche den Magen-Darm-Trakt versorgen. Außerdem steigert es über Beta-Rezeptoren das HZV durch eine Erhöhung der Herzfrequenz (positive Chronotropie), durch eine schnellere Überleitung im Reiz-Leitungs-System des Herzen (positive Dromotropie) und durch eine Zunahme des Schlagvolumens durch eine höhere Kraftentwicklung (positive Inotropie). Diese sympathische Regulation ist physiologisch und findet auch bei Herzgesunden, z.B. im Rahmen sportlicher Betätigung oder einer Fluchtreaktion statt.

Renale Minderdurchblutung, Erniedrigung der Natriumkonzentration und auch Erregung des Sympathikus aktivieren ein weiteres wichtiges, später einsetzendes, sekundäres System der Gegenregulation: das Renin-Angiotension-Aldosteron-System. Durch die drei beschriebenen Stimuli wird Renin aus den Nierenzellen ausgeschüttet, welches die Aktivierung von Angiotensinogen zu Angiotensin 1 in der Leber begünstigt. Das hauptsächlich in der Lunge gebildete Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) bewirkt daraus die Bildung von fertigem Angiotensin II. Angiotensin II wirkt einerseits vasokonstriktorisch und fördert außerdem die Ausschüttung von Aldosteron aus den Nebennieren. Aldosteron erhöht die Natrium- und Wasserresorption unter Ausscheidung von Kalium, sodass auf diese Weise ein gewisser Blutdruck aufrechterhalten wird.

Bei Herzgesunden folgt auf vasokonstriktorische, neurohumorale Regulationsmechanismen eine vasodilatatorische Gegenregulation über Mediatoren wie Stickstoffmonoxid, Neuropeptide und Prostaglandine, zum Beispiel bei erhöhter Beanspruchung. Bei Herzinsuffizienten ist diese vasodilatatorische „Responsiveness“ eingeschränkt. Die einzelnen Regulationsmechanismen verändern die Muskelzellen und führen beim Herzinsuffizienten zu pathologischen Normabweichungen, welche für die linke Herzkammer unter dem Begriff „negatives Remodelling“ zusammengefasst werden [4].

2.3 Negatives Remodeling und die Pathophysiologie der Linksherzinsuffizienz

Im Folgenden soll näher auf die pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen der Herzinsuffizienz, insbesondere der Linksherzinsuffizienz eingegangen werden. Ähnliche Vorgänge verlaufen analog auch bei der Rechtsherzinsuffizienz. Auf genetischer Ebene wird die Bildung sowohl von Proteinen des Zytoskeletts als auch von Myofilamenten beeinflusst. Es kommt über die erhöhte Druckbelastung auf die Ventrikelwand zu einer Vermehrung der parallel angeordneten Sarkomere, den kleinsten funktionellen Einheiten der Muskelzellen. Die Ventrikelwand wird somit dicker, was der konzentrischen Hypertrophie entspricht. Durch erhöhte Volumenbelastung werden die Myozyten (Muskelzellen) gedehnt, sodass es zu einer exzentrischen Hypertrophie kommt. Auf zellulärer Basis geht das mit Veränderungen einher: Im Anfangsstadium wird die Myofibrillenanzahl erhöht und die Mitochondrien sowie die Zellkerne werden größer. Dann werden mehr kontraktile Filamente gebildet. Allerdings werden vermehrt fetale anstatt adulte Gene exprimiert, sodass entsprechende Funktionsverluste auftreten. Im Spätstadium kommt es dann zur sogenannten Myozytolyse: die minderfunktionellen Proteine degenerieren zunehmend. Auch zytoskelettale Proteine werden negativ beeinflusst und werden durch die fortschreitende Herzinsuffizienz verändert. Durch einen Linksschenkelblock (LSB) kommt es zur ungleichmäßigen Kontraktion und Relaxation der Ventrikel. Diese asynchrone Arbeit der Ventrikel kann die Herzleitung weiter verschlechtern und ist häufig mitverantwortlich für eine Exazerbation der Symptomatik. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist sicherlich die zunehmende beta-adrenerge Desensibilisierung: Die Wirkung von Katecholaminen auf die Betarezeptoren lässt trotz erhöhter Ausschüttung nach. Abhängig von der Intensität und dem zeitlichen Verlauf des Schadens an der Herzmuskelzelle kommt es entweder zur Apoptose (kontrollierter, schrittweiser Abbau der Zelle) oder zur Nekrose (unkontrollierter Zelltod). Dies könnte zum Remodeling beitragen. Die extrazelluläre Matrix wird ebenfalls stark beeinflusst. So werden die von den Fibroblasten gebildeten Kollagene zunehmend verändert und die fibroblastischen Zellen entwickeln sich zu Myofibroblasten, welche wiederum Narbengewebe bilden. Das Herzmuskelgewebe wird durch Narbengewebe mit höherer Steifigkeit und geringer Funktionalität ersetzt. Metallomatrixproteine werden aktiviert und zerstören die extrazelluläre Matrix zunehmend. Es kommt zur Myokardfibrose. Auch erhöhte

Angiotensin- und Aldosteronspiegel tragen dazu bei. Der Verlust von Herzmuskelzellen und auch die zunehmende Dilatation führen zu Rhythmusstörungen, was wiederum in einem Circulus vitiosus die Herzleistung weiter einschränkt. Aus der Veränderung der linksventrikulären Form resultieren einige mechanische Konsequenzen. Der vergrößerte linke Ventrikel verliert seine elliptische Form und wird mit zunehmender Dilatation sphärisch. Der somit erhöhte Wandstress fordert einen höheren mechanischen Energieverbrauch. Bei der klassischen dilatativen Kardiomyopathie (DCM) bleibt die Wanddicke unverändert oder verringert sich. Im Falle einer Herzinsuffizienz, bedingt durch eine hypertrophe Kardiomyopathie mit zusätzlich dickerer Wand, gesellt sich eine schlechtere Durchblutung der inneren Wandschichten dazu, sodass es zu episodischen Minderperfusionen mit oxidativem Stress kommt. Letzterer führt wiederum zu Entzündungen, Abbauvorgängen und narbiger Umwandlung. Ein weiterer Faktor, welcher zur Herzinsuffizienz beisteuert, ist der insuffiziente Klappenschluss, vor allem der AV-Klappen durch die immer weiteren Herzbinnenräume, sodass teilweise Blut vom Ventrikel in den Vorhof zurückfließt, anstatt in die Strombahn ausgeworfen zu werden. Dies spiegelt sich dann in einem erhöhten enddiastolischen Volumen und eingeschränkter Ejektionsfraktion wieder [4].

2.4 Symptomatik der Herzinsuffizienz

Klinische Symptome der chronischen Rechtsherzinsuffizienz sind die Zyanose, Ödembildung in den abhängigen Körperpartien, Aszites, Hepato- und Splenomegalie, gestaute Halsvenen, Pleuraergüsse durch den Rückstau von Blut vor dem Herzen sowie das übermäßige nächtliche Wasserlassen, die Nykturie. Die Symptome der chronischen Linksherzinsuffizienz sind im Wesentlichen durch das Lungenödem mit entsprechender Dyspnoe und Tachypnoe sowie arterieller Hypotonie gekennzeichnet. Bei entsprechendem Rückstau treten sekundär auch Symptome der chronischen Rechtsherzinsuffizienz hinzu. Über allem stehen die eingeschränkte Belastbarkeit und die Müdigkeit sowohl bei chronischer Rechts- als auch bei chronischer Linksherzinsuffizienz. Beim kardiogenen Schock im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz stehen zunächst Hautblässe wegen der Zentralisationsreaktion im Vordergrund. Diese bewirkt eine Konstriktion der Arterien und Arteriolen der Haut zugunsten der Durchblutung lebenswichtiger Organe [4].

2.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Die European Society of Cardiology (ESC) hat hierzu 2013 Leitlinien [5] herausgebracht. Die Therapie der Herzinsuffizienz beschränkt sich zunächst auf eine rein medikamentöse Therapie. Darunter fallen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, Betablocker und Diuretika. Dabei ist die Kombination abhängig vom Schweregrad der Herzschwäche. Die Symptomatik wird im Allgemeinen nach der New-York-Heart-Association (NYHA) vierstufig klassifiziert (siehe Tab.1): Stadium I bei Beschwerdefreiheit mit normaler körperlicher Belastbarkeit (bis 150 Watt (W)), Stadium II (bis 100 W) und III (bis 50 W) mit Beschwerden und eingeschränktem Herzzeitvolumen bei Belastung und schließlich Stadium IV mit Beschwerden in Ruhe [5]. ACE-Hemmer wie z.B. Captopril, Enalapril oder Ramipril senken die Nachlast des Herzens durch ihre vasodilatatorische (gefäßerweiternde) Wirkung, sodass es während der Systole gegen geringeren Widerstand pumpen und arbeiten muss. Darüber hinaus fördern ACE-Hemmer indirekt die Natrium- und Wasserausscheidung, senken somit die Vorlast und wirken blutdrucksenkend. Außerdem wirken ACE-Hemmer bei langfristiger Anwendung einer progredienten linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion entgegen. Diese Wirkstoffgruppe ist in allen Stadien indiziert, wobei bei Unverträglichkeit (z.B. Reizhusten) direkte AT1-Blocker (sog. Sartane) eine Alternative darstellen, jedoch keine eindeutigen Vorteile aufweisen. Schon im zweiten Stadium schützen Betablocker wie Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol das Herz vor einer übermäßigen körpereigenen Katecholaminstimulation, obwohl diese die Kontraktilität senken und daher bis in die 80er Jahre als kontraindiziert galten. Betablocker beugen somit ihrerseits einer erhöhten Herzfrequenz und belastenden Mehrkraftentwicklung (Inotropie) zugunsten der Durchblutung und letztendlich des Überlebens der Zellen vor. Diuretika entlasten ebenfalls, indem sie die Wasserausscheidung über die Niere fördern, sodass das Herz unter geringerem Plasmavolumen wiederum geschont wird. Dies fließt ab dem dritten Stadium der chronischen Herzinsuffizienz in die pharmakologische Therapie ein.

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton und Epleneron sind ebenfalls Teil des medikamentösen Therapiekonzepts bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz. Aldosteron verringert die Natriumausscheidung und hält selbiges mit Wasser im Körper zurück, sodass eine Hemmung von Aldosteron über eine erhöhte Flüssigkeitsausscheidung die Vorlast auf das Herz senkt.

Zur medikamentösen Basistherapie einer schweren chronischen Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) gehören also ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, Betablocker, klassische Diuretika und Aldosteronantagonisten. Im Endstadium der Krankheit ist eine Herztransplantation gegebenenfalls als ultima ratio indiziert. Kunstherzen stellen hier eine Alternative dar, wenn eine Organtransplantation nicht möglich ist [5].

Tabelle 1: Pharmakologische Therapie bei Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation

NYHA-Klassifikation	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV
Pharmakologische Therapie	ACE-Hemmer	ACE-Hemmer	ACE-Hemmer
		Beta-Blocker	Beta-Blocker
		(Diuretikum bei Flüssigkeitsretention)	Diuretikum
			Spironolacton

Mit den genannten Therapiemöglichkeiten liegt ein dreistufiges Grundgerüst für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz vor. Darüber hinaus ist aber stets die primäre Ursache zu behandeln, sofern dies möglich ist. So ist bei einer ischämischen Kardiomyopathie (d.h. durch Koronarstenosen mit minderperfundiertem oder infarziertem Herzmuskel) eine Revaskularisation in Form eines Bypasses oder einer Ballonangioplastie mit Stent (PTCA) anzustreben, während bei einer Tachymyopathie durch schnell übergeleitetes Vorhofflimmern entsprechend eine Therapie mit Antiarrhythmika gewählt wird.

Von dieser ischämischen Kardiomyopathie (ICM)- einer Herzmuskelschwäche infolge einer verminderten Blutversorgung, ist die DCM, welche sich durch eine progrediente Herzvergrößerung mit verminderter Auswurfleistung auszeichnet, abzugrenzen. Die Ursache für die DCM ist meistens unklar, z. B. nach einer unbemerkt abgelaufenen Myokarditis (Herzmuskelentzündung), und somit häufig nicht kausal behandelbar. Obwohl die Therapie von Herzinsuffizienzpatienten auch auf der Grundlage einer optimalen medikamentösen Versorgung beruht, ist für einen Großteil des Fortschritts der letzten Jahre die Schrittmacher- bzw. Defibrillator-Therapie mitverantwortlich.

Dabei werden drei verschiedene Gerätetypen unterschieden:

Ein implantierbarer Defibrillator (ICD) beugt dem plötzlichen Herztod vor, indem er ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern durch einen Gleichstromschock beendet. Zusätzlich können langsamere ventrikuläre Tachykardien durch eine Überstimulation, d. h. einer Schrittmacherstimulation mit einer etwas höheren Frequenz selbige beenden, ohne dass der Patient etwas davon bemerkt. Der

eigentliche ICD kommt also nur dann zum Einsatz, wenn das Gerät eine entsprechende Herzrhythmusstörung erfasst. Eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist ebenfalls unter der Haut eingebracht, aber im Gegensatz zur ICD permanent im Einsatz. Er ersetzt gewissermaßen die herzeigenen Orte der elektrischen Reizleitung und erzeugt diesen Reiz bei jedem Schlag gleichzeitig in der rechten und linken Herzkammer. Über die eingebrachten Elektroden im Vorhof, in der rechten Herzkammer und über den Sinus coronarius, einer Herzvene an der linken Herzkammer, wird die Erregung an die Herzmuskulatur weitergeleitet und eine angemessene Frequenz sowie eine synchrone Erregung beider Herzkammern sichergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die CRT über eine geordnete Koordination der Herzkammern auch die Gesamtpumpleistung steigert, messbar über die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [6-8]. Die LVEF ist der Anteil des Blutvolumens in der linken Kammer, welcher bei jedem Schlag ausgeworfen wird und liegt beim Gesunden über 60%. Durch die fortschreitende Dilatation der Herzkammern nimmt nicht nur die LVEF ab, neben den Zellen des Arbeitsmyokards wird auch das Reizleitungssystem des Herzens gedehnt und häufig elektrisch instabil, sodass es zu einem Linksschenkelblock (LSB) kommt und nicht alle Wandanteile des linken Ventrikels rechtzeitig erregt werden: Es kommt zur intra- und interventrikulären Asynchronie. Sowohl die Kammeranteile untereinander als auch die Kammern selbst kontrahieren also nicht optimal koordiniert. Das wirkt sich entsprechend verschlechternd auf die LVEF aus. Das CRT-System stimuliert über eine Sonde die linksventrikuläre Seitenwand, welche beim LSB zuletzt erregt wird. Die zeitliche Verzögerung kann so optimal eingestellt werden, dass alle Kammeranteile rechtzeitig kontrahieren, die Asynchronie im Idealfall aufgehoben wird und die weitere Verschlechterung der LVEF verhindert werden kann. Allerdings sprechen etwa 30 Prozent der Patienten mit LSB trotz Asynchronie nicht auf die CRT an, wobei die Ursachen nicht abschließend geklärt sind. Dies könnte u. a. daran liegen, dass eine anatomische Sondenlage bei interindividuell unterschiedlicher Venenanatomie, insbesondere des Sinus coronarius, nicht optimal erreicht werden kann [9]. Es gibt Hinweise, dass die CRT dem Umbau von Herzmuskelzellen bei Herzinsuffizienz vorbeugt, was zu seinem klinischen Vorteil beiträgt [10]. Der Einfluss der Geräteimplantation auf die Mortalität, die Morbidität und die Hospitalisationsrate ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Diese sollen im folgenden Kapitel betrachtet werden.

2.6 Klinische Studienlage

Mehrere Studien haben den Vorteil der Gerätetherapie gegenüber der rein konservativen pharmakologischen Therapie belegt.

In der MADIT-II-Studie [11] wurden 1232 Patienten mit einer LVEF < 30% nach Myokardinfarkt eingeschlossen. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ICD-Therapie gegenüber solchen mit rein konservativer Therapie ein um 31% geringeres Risiko hatten, an einem plötzlichen Herztod zu sterben. Diese Studie sorgte unter anderem dafür, dass die ICD-Versorgung von Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion, unabhängig davon ob in der Krankheitsgeschichte eine entsprechende Herzrhythmusstörung dokumentiert ist, in heutigen Leitlinien aufgenommen wurde.

Die COMPANION Studie [12] schloss 1520 Patienten mit NYHA III oder IV, einer QRS-Breite ≥ 120 ms und eine LVEF ≤ 35 % ein. Die Patienten wurden in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt, wobei Patienten mit rein konservativer medikamentöser Therapie mit Patienten, die zusätzlich ein CRT- oder CRT-D-Gerät implantiert bekommen hatten, nach durchschnittlich 12 Monate verglichen wurden. Mortalität und Hospitalisierung war in beiden Gruppen mit Geräteimplantation signifikant geringer. Außerdem ließ die CRT-D-Gruppe ein noch besseres Ergebnis vermuten, allerdings war der Unterschied nicht signifikant.

In der CARE-Studie [13], eine weitere retrospektive Studie mit 513 Patienten mit NYHA III oder IV, einer LVEF < 35% und einer QRS-Breite > 120ms, zeigte nicht nur eine niedrigere Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate in der Gruppe der Patienten mit medikamentöser Therapie und CRT-D gegenüber der rein konservativ behandelten Gruppe, sondern auch, dass der Unterschied mit wachsendem Zeitraum der Therapie umso größer war.

Die RAFT-Studie (1798 Patienten, NYHA II/III, LVEF < 30% und QRS-Breite > 120ms) wies ähnliche Ergebnisse in der CRT-D Gruppe gegenüber der CRT-Gruppe, allerdings auch mehr Komplikationen (z.B. Pneumothorax) auf [14].

Eine Metaanalyse [15] aus COMPANION, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT und RAFT hat gezeigt, dass Mortalität und Hospitalisierung in allen NYHA-Klassen reduziert werden konnten, wenn die QRS-Breite über 150ms lag, nicht aber bei einer

QRS-Breite von unter 150ms. Es konnte kein klinischer Vorteil von CRT bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und einer QRS-Breite von unter 120ms gezeigt werden.

Lindenfeld et al. [16] untersuchten insbesondere die Effizienz einer Therapie mit ICD, CRT und CRT-D bei NYHA-IV-Patienten. So konnte gezeigt werden, dass sowohl CRT als auch CRT-D zu einer günstigeren Hospitalisations- und Mortalitätsrate führen. Es ist hier anzumerken, dass 217 von den 1520 COMPANION-Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden, wobei aber Patienten nach Herztransplantation und solche, die innerhalb von 30 Tagen vor der Studie im Krankenhaus waren, im Vorfeld ausgeschlossen worden sind, sodass dieses Studienkollektiv relativ stabil ist und nicht unbedingt den durchschnittlichen NYHA-IV-Patienten adäquat repräsentiert. Mechanische Dyssynchronie liegt auch bei Patienten mit einer QRS-Breite unter 120 ms vor, weshalb der Nutzen der CRT bei dieser Gruppe untersucht wurde. Allerdings konnte kein klinischer Nutzen der CRT-Therapie festgestellt werden. So wurden in der NARROW-CRT-Studie bei 111 Patienten mit NYHA-Klasse II oder III, LVEF \leq 35% und einer QRS-Breite von \leq 120ms keine signifikant höhere kumulative Überlebensrate bezüglich Hospitalisierung und Tod bei Herzinsuffizienz erreicht [17]. In der EchoCRT-Studie wurden Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV, einer QRS-Breite $<$ 130ms, einer LVEF $<$ 35 %, echokardiographisch festgestellter, mechanischer Dyssynchronie und CRT-D-Gerät einbezogen. Diese wurden in 2 Gruppen eingeteilt, wobei bei einer Gruppe die CRT-Funktion ausgeschaltet wurde. Die CRT-Kontrollgruppe wies eine signifikant höhere Sterberate und ähnliche Werte hinsichtlich Hospitalisierung und Morbidität auf [18]. In der RethinQ-Studie [19] konnte ebenfalls belegt werden, dass bei einer QRS-Breite von unter 120ms trotz echographisch festgestellter Dyssynchronie kein Vorteil der CRT-Implantation nachzuweisen war. Der größte Vorteil bestand in der Lesser-Earth-Studie bei Patienten mit LSB und einer QRS-Breite über 150 ms [20]. Laut Sipahi et al. sollte die CRT-Implantation ab einer QRS-Breite von über 150 ms implementiert werden [21]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit LSB und einem QRS-Komplex von über 150 ms eine signifikant bessere Dreijahres- und Einjahres-Hospitalisierungsrate nach CRT-D-Implantation aufweisen, als Patienten ohne LSB oder LSB mit QRS-Komplex kleiner als 150 ms [22]. Dementsprechend ist die CRT-Implantation bei Patienten mit einer QRS-Breite von unter 120 ms in den ESC-Guidelines seit 2013 nicht vorgesehen [5]

2.7 Leitlinien

Die aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association/Heart Rhythm Society von 2013 sehen eine Behandlung mit CRT für Patienten mit seit mindestens 3 Monaten bestehender LVEF unter 35%, QRS über 120 ms und NYHA III/IV vor [23,24]. Die European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien empfehlen darüber hinaus die CRT für Patienten mit Linksschenkelblock [12]. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig, dass viele Patienten, die die Kriterien für eine ICD-Implantation auch die Indikation für eine CRT erfüllen, sodass in solchen Fällen CRT-D-Implantationen erfolgen sollten [25].

2.8 Fragestellung

Fraglich ist nun wie diese Leitlinien in der Praxis umgesetzt werden. Dazu wurden in den letzten Jahren mehrere Register geführt. In Deutschland sind von 02/2004 bis 09/2006 in 101 Kardiovaskulären Zentren insgesamt 3148 Patienten gescreent und verfolgt worden [26]. Dabei kam heraus, dass nur 17 Prozent der Patienten, die die MADIT-II Kriterien erfüllen, tatsächlich leitliniengerecht mit einem ICD bzw. CRT-D versorgt worden sind. Andererseits konnte über Langzeitdaten gezeigt werden, dass der Defibrillator die Mortalität signifikant gesenkt hat. Seit 1982 hat das deutsche Schrittmacherregister Daten aus europäischen Schrittmacherausweisen gesammelt. Allerdings leiten nicht alle Krankenhäuser die Daten Ihrer Patienten weiter, sodass die Daten aus diesem Register nur bedingt aussagekräftig sind [27]. Das GWTG-HF (Get With The Guidelines Heart Failure) -Register zeigt, dass die Rate an Neuverschreibungen für ICD-Therapie bei Patienten mit hochgradig reduzierter LVEF ohne Vorliegen einer Kontraindikation in den USA von 2005-2007 bei 20 Prozent lag [28]. Das National Cardiovascular Data Registry (NCDR) hat als größtes nationales Register mit einer Beteiligung von mittlerweile 78% der nationalen Kliniken in den USA seit 1997 Daten über ICD und CRT-D Patienten erfasst [29]. Alle diese Register belegen eine Unterversorgung mit ICD und CRT-D, was einer niedrigen Leitlinienpenetranz entspricht.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, inwieweit diese Leitlinien bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF < 35% in einem Krankenhaus mit Schwerpunktversorgung tatsächlich umgesetzt werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf ist ein akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Das gesamte Haus verfügt über 567 Betten, davon 50 Betten in der Klinik für Kardiologie.

Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte retrospektiv, die Patientendaten wurden anonymisiert. Für die Studie wurden sämtliche Patienten in Betracht gezogen, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2008 eine Echokardiographie des Herzens in der Radiologischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf erhalten hatten. Von diesem Patientengut wurden dann Patienten mit einer LVEF unter 35% identifiziert und im Verlauf betrachtet. Ein entsprechendes positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit der Studiennummer 5831 liegt vor.

3.2 Die Ejektionsfraktion als Indikator für eine hocheingeschränkte linksventrikuläre Funktion und ihre Ermittlung

Echokardiographie

Die LVEF wurde entweder visuell vom Untersucher ermittelt oder im Zweifelsfall quantitativ nach Simpson mit biplaner- oder 3D-Echokardiographie berechnet. [30,31] Die biplane Echokardiographie (Vivid 7, General Electric Healthcare USA) wurde mit apikalem Vierkammerblick nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) [32] durchgeführt. Die zugrundeliegende Methode ist die Scheibchensummationsmethode nach Simpson.

Dabei entspricht der linke Ventrikel einem Kegel aus n Zylindern verschiedener Fläche A mit gleicher Schichtdicke und das linksventrikuläre Volumen (LVV) näherungsweise der Summe der einzelnen Zylindervolumina (Abb. 1). Die Formel lautet wie folgt:

$$LVV = (A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_n) \cdot d \quad (1)$$

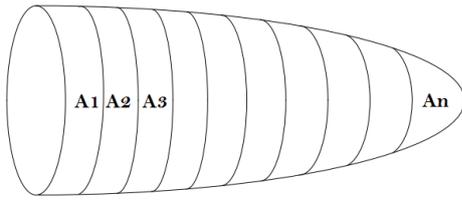


Abbildung 1: Volumenberechnung eines Kegelmodells nach Simpson. Verändert nach [33]

Für diese Studie wurde die modifizierte Formel nach Simpson genutzt (Abb.2).

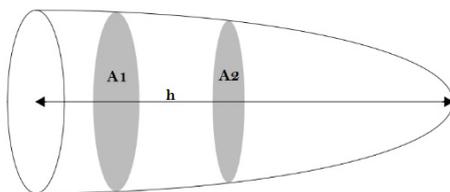


Abbildung 2: Modifizierte Volumenberechnung eines Kegelmodells nach Simpson. Verändert nach [33]

$$LVV = \left\{ A_1 + \frac{(A_1 + A_2)}{2} + \frac{A_2}{3} \right\} \cdot \frac{h}{3} \quad (2)$$

Die Basis des Kegels entspricht der Klappenebene und die Spitze dem Apex des linken Ventrikels. Das Volumen des Kegels wird über die Summe mehrerer Zylinder mit einer basalen Fläche A_1 und einer apicalen Fläche A_2 errechnet. Die Datensätze wurden digital gespeichert und zur Offline-Analyse in die Software Tomtec exportiert. Die Software ermittelte im Anschluss die myokardialen Grenzen und lieferte automatisch das errechnete linksventrikuläre Volumen.

$$LVV = (A_1 + A_4 + A_3 + \dots + A_n) \cdot \text{slice thickness} \quad (3)$$

Das Schlagvolumen (SV) wurde aus der Differenz von enddiastolischem und endsystolischem Volumen errechnet und die Ejektionsfraktion (EF) mit der folgenden Formel aus Schlagvolumen (SV) und enddiastolischem Volumen (EDV) bestimmt:

$$EF = (SV/EDV) \times 100 [\%] \quad (4)$$

3D-Echokardiographie

Die dreidimensionale Echokardiographie wurde mit dem Gerät Vivid 7 von General Electric Healthcare USA durchgeführt. Aus den apikal akquirierten Bildern wurden Volumendatensätze des linken Ventrikels rekonstruiert. Die Datensätze wurden digital gespeichert und zur Offline-Analyse in die Software Tomtec exportiert. Die Software ermittelte im Anschluss die myokardialen Grenzen und lieferte automatisch das errechnete linksventrikuläre Volumen.

MRT

Das MRT liefert zweidimensionale-Schnitte und dreidimensionale Volumina mit hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung bei guter Reproduzierbarkeit [34]. Sämtliche Patienten wurden mit einem 1,5 Tesla Ganzkörperscanner Magnetom Symphony® Maestro Class mit Quantum-Gradienten (Hersteller: Siemens Medizinsysteme, Erlangen) untersucht.

Der linke Ventrikel wurde lückenlos in 8 mm-Schichten in der kurzen Achse mittels SSFP-Sequenzen abgebildet, die EKG-Triggerung erfolgte retrospektiv. Die Messung der links- und rechtsventrikulären Volumina erfolgte mittels manueller Auswertung durch die Software ARGUS® (Siemens AG, Erlangen, Softwareversion 4.01) auf einer Syngo Workstation (Version MR A30, Siemens AG). Hierzu wurden die inneren Ventrikelkonturen sowohl in der Endsystole als auch in der Enddiastole in sämtlichen Schichten von Hand markiert, die Software errechnete das Volumen nach der Scheibchensummationsmethode nach Simpson. Das Schlagvolumen (SV) wurde aus der Differenz von enddiastolischem und endsystolischem Volumen errechnet und die Ejektionsfraktion mit der Formel (4) ermittelt.

Um den Unterschieden in Körpergröße und Gewicht gerecht zu werden, wurden EDV und ESV in den Index-EDVI und ESVI umgewandelt. Dieser ergibt sich nach Dubois et al. aus dem Quotienten aus dem entsprechenden Volumen und der Körperoberfläche [35].

$$KOF[m^2] = \frac{\text{Gewicht}^{0,425}[kg] \times \text{Größe}^{0,725}[cm] \times 71,84[m^2/kg \times cm]}{10000} \quad (5)$$

Lävokardiographie

Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung über einen femoralen oder radialen Zugangsweg wurde ein Kontrastmittelbolus von 35ml über einen 5-French-Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel injiziert. Angiogramme wurden in 30 Grad rechts-anterior-obliquer-und ggf. 60 Grad links-anterior-obliquer-Ebene mit 30 Bildern pro Sekunde angefertigt.

Die digitale Konturanalyse erfolgte entweder biplanar oder monoplanar, abhängig vom benutzen Röntgengerät. Für die monoplanare Analyse wurde eine 30-Grad-rechts-anterior-oblique Projektion benutzt. Die Konturen wurden enddiastolisch (definiert als das Bild mit der größten Fläche) und endsystolisch (entsprechend das Bild mit der kleinsten Fläche) im Ventrikulogramm nachgezeichnet.

Der Herzschlag mit dem besten Kontrast wurde genutzt. Die Ejektionsfraktion wurde nach Sandler und Dodge [36,37] nach der area-length-Methode ermittelt. Die Berechnung beruht auf dem Modell eines dreidimensionalen ellipsoiden Körpers, welcher symmetrisch um seine eigene Längsachse geformt ist. Um dem Vorhandensein von Papillarmuskeln und Trabekeln gerecht zu werden, wurde das Volumen nach der Regressionsformel nach Reiber et al. [38] korrigiert:

$$EDV_{\text{korrigiert}} = 0,78 (EDV_{\text{berechnet}}) - 3,76 \text{ ml} \quad (6)$$

$$ESV_{\text{korrigiert}} = 0,78 (ESV_{\text{berechnet}}) - 3,76 \text{ ml} \quad (7)$$

3.3 Ausgangsdaten

Für die Basisdaten wurde überprüft, inwiefern die Patienten vor der Untersuchung in medikamentöser Behandlung waren und ob diese optimal leitliniengerecht mit einem ausreichend dosierten Betablocker, Diuretikum, ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten und einem Aldosteronantagonisten eingestellt waren. Es wurde überprüft, ob Vorhofflimmern (Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Vorhöfe) vorlag und welche Herzfrequenz der Patient bei der Untersuchung aufwies. Außerdem wurde festgestellt, ob der Patient bereits ein ICD- bzw. CRT-Gerät implantiert hatte.

Patienten, die bereits ein Implantat hatten, mussten entsprechend nicht weiterverfolgt werden. Auch Patienten, die bei bekannt eingeschränkter LVEF und optimaler pharmakologischer Therapie direkt ein Gerät implantiert bekommen haben, wurden nicht weiterverfolgt.

Patienten, die für eine Implantation durch einen zu schlechten Allgemeinzustand nicht geeignet waren, sei es durch hohes Alter (hier ab 80 Jahren) oder eine schlechte lebenslimitierende Prognose hatten (z.B. bei terminalem Tumorleiden), wurden in einer solchen Gruppe zusammengefasst.

3.4 Nachverfolgung der Patienten

Bei allen anderen Patienten wurden wieder Daten erhoben. Dabei wurden die Ausgangsdaten anhand der letzten Untersuchungen im Hause aktualisiert. Insbesondere die LVEF sollte als Indikator für eine eventuelle Besserung mit vorliegenden Untersuchungsergebnissen aus Echokardiographie und im Zweifelsfall aus Herz-MRT oder Lävokardiographie eruiert werden.

3.5 Datenerhebung

Alle Informationen, Daten und Untersuchungsergebnisse wurden aus Aufnahmebefunden und Entlassungsbriefen aus dem Klinikinformationssystem im EVK Düsseldorf entnommen und pseudonymisiert in dem Programm Microsoft® Excel 2003 gespeichert.

3.6 Statistik

Werte sind als Mittelwert \pm eine Standardabweichung (Stichprobe) dargestellt. Zur Berechnung wurde Microsoft® Excel 2003 verwendet.

4 Ergebnisse

Alle Patienten, die in unserem Haus von Januar 2007 bis Dezember 2008 vorgestellt und ein echografisches Screening erhalten hatten wurden einbezogen (Abbildung 3). Von diesen sind im echokardiographischen Screening 194 mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion bei einer LVEF $\leq 35\%$ identifiziert worden und für die Arbeit eingeschlossen worden.

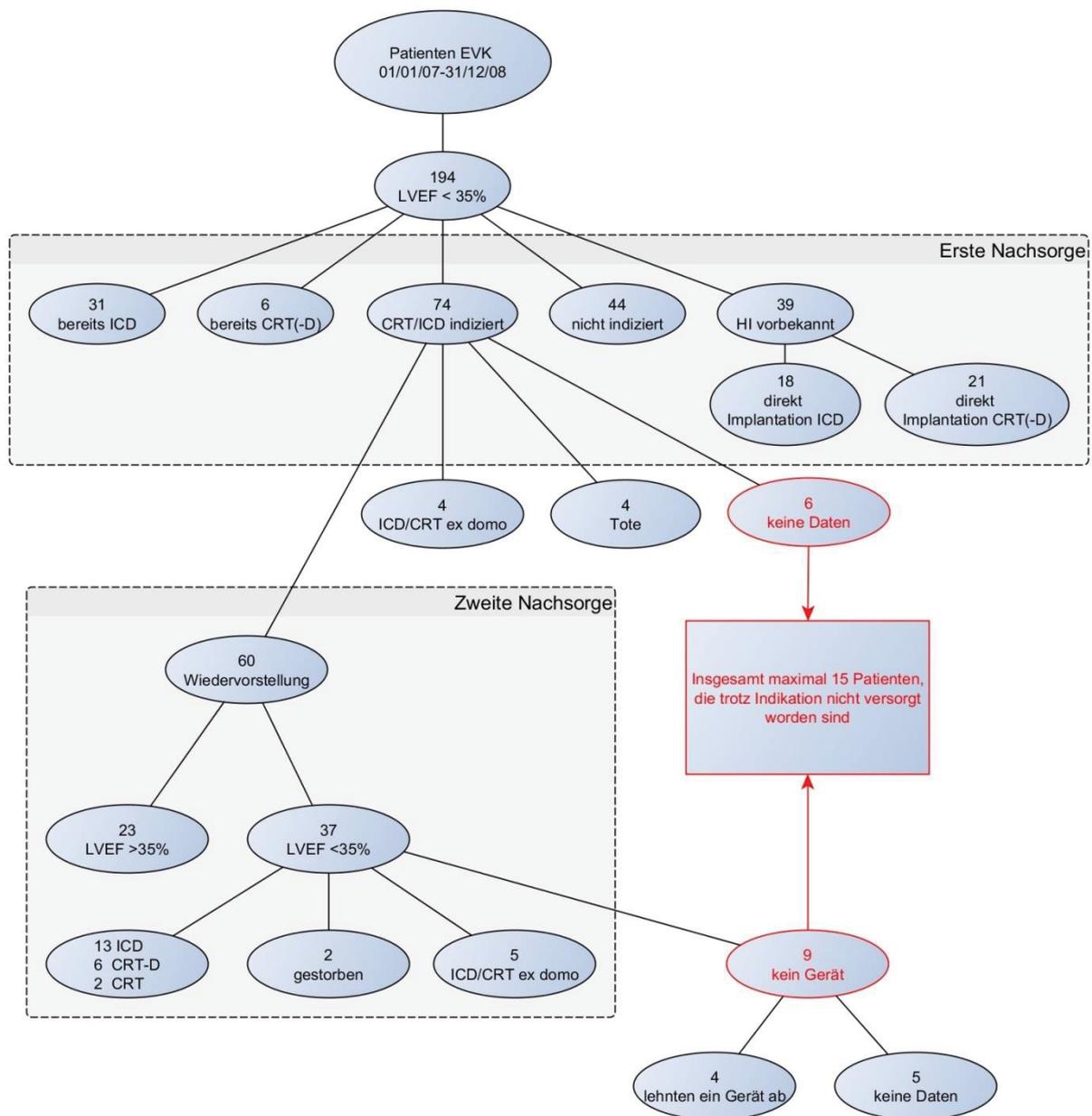


Abbildung 3: Darstellung der Datenerhebung aller Patienten, die von Januar 2007 bis Dezember 2008 vorgestellt wurden und bei denen eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bei einer LVEF $\leq 35\%$ identifiziert wurde.

Dabei ist zwischen fünf verschiedenen Indikationen die zur Untersuchung geführt hatten unterschieden worden (Abbildung 4): 102 Patienten kamen mit ischämischer Kardiomyopathie, wobei davon 14 eine koronare Intervention (7 Bypassoperationen, 7 perkutane Coronarinterventionen) erhielten. 70 Patienten kamen mit einer dilatativen Kardiomyopathie. In 8 Fällen waren Herzklappenfehler für die unzureichende LVEF ursächlich. Weitere 3 Patienten litten an einer Myokarditis. Bei 11 Patienten war der Grund im Sinne einer idiopathischen Kardiomyopathie unklar. Für den Verlauf der Studie war die Indikation nicht von Belang.

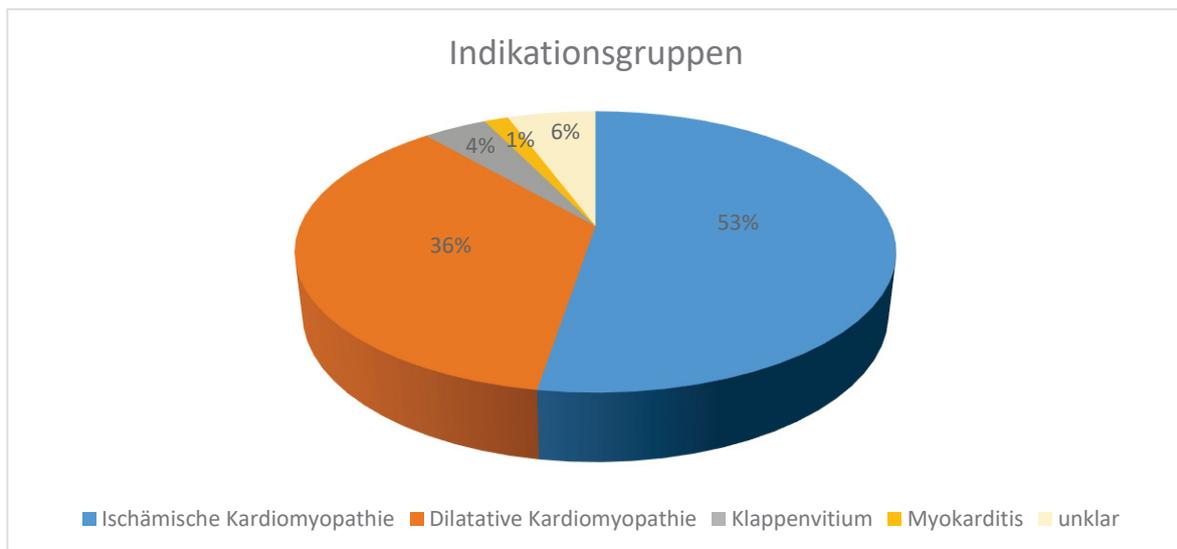


Abbildung 4: Indikationsgruppen dargestellt als Kuchendiagramm in Prozent

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung hatten 31 Patienten (16%) bereits einen ICD und 6 Patienten (3%) ein CRT-Gerät. Bei 39 Patienten war die hocheingeschränkte LVEF im Vorfeld bekannt und optimale medikamentöse Therapie bereits angewandt, sodass ein ICD (n=18) oder ein CRT-System (n=21) direkt implantiert wurde. Bei weiteren 44 Patienten war die Lebenserwartung kleiner als 6 Monate, oder eine schwerere, lebenslimitierende Krankheit (z.B. ein bösartiger Tumor) lag vor. Das Alter allein war nicht zwangsweise ein Ausschlusskriterium für die Gerätetherapie.

Somit waren 74 für eine Nachsorgeuntersuchung im Sinne der Studie qualifiziert, aber 6 Patienten sind nicht wieder vorstellig geworden bzw. es liegen keine klinischen Daten vor, sodass trotz Indikation möglicherweise kein Gerät implantiert wurde. Weitere 2 Patienten sind verstorben. Vier von diesen 74 Patienten wurden in einem anderen Haus mit einem Gerät versorgt. Von den 60 übrigen Patienten hatten 23 eine bessere LVEF über 35%, sodass eine Implantation nicht mehr indiziert war. 37 wiesen aber weiterhin eine hochgradig eingeschränkte LVEF auf (mittlere EF der FU-Patienten

32,6%, Bereich 13-65%). Von diesen 37 erhielten 13 ein ICD-, 6 ein CRT-D- und 2 ein CRT-Gerät 19 ein Gerät im Sinne der Leitlinien. Zwei weitere verstarben. Bei fünf Patienten wurde das entsprechende Gerät in einem anderen Haus implantiert. Von den verbliebenen 9 Patienten lehnten 4 die Operation ab und bei 5 Patienten konnten weder im Hause noch vom Hausarzt Daten akquiriert werden. Somit erhielten maximal 15 (7,7%) von 196 Patienten kein ICD oder CRT-Gerät im Sinne der Leitlinien. Dies entspricht einer Leitlinienpenetranz von über 92,3%.

5 Diskussion

Die Implantation von CRT-D- und ICD-Geräten hat eine bedeutende Rolle bei der Therapie von Herzinsuffizienzpatienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF. Nach zahlreichen klinischen Studien über mögliche Vorteile der Geräteimplantation zur Primärprävention eines plötzlichen Herztodes und einer Verbesserung der Pumpfunktion im Vergleich zur rein-medikamentösen Therapie, ist diese als Säule der Therapie in aktuellen Leitlinien implementiert. Trotzdem ist aus mehreren Registern ersichtlich, dass die Leitlinienpenetranz unter 30% liegt. In dieser Studie sollte gezeigt werden, inwieweit die Leitlinien in einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung umgesetzt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei gut 20% der NYHA IV-Patienten durch eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten oder eine schwerwiegende Grundkrankheit keine Indikation zur Schrittmacher-Implantation vorlag. Weitere 20% hatten bereits ein Gerät bei Diagnosestellung implantiert, wohingegen fast weitere 20% unmittelbar nach der Diagnosestellung versorgt worden sind. Von den verbliebenen knappen 40 % haben etwa ein Fünftel keine adäquate, leitliniengerechte Nachsorgeuntersuchung im untersuchten Haus und soweit bekannt auswärts erhalten, sodass mindestens eine Leitlinienpenetranz von 92,3 % vorlag.

5.1 Vergleichsstudie

Mit einer ähnlichen Fragestellung haben Sjöblom et al. [39] untersucht, inwiefern Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF von 35% und einer Indikation für eine primär-präventive ICD-Implantation zur Vorbeugung eines plötzlichen Herztodes 40

Tage nach einem Myokardinfarkt tatsächlich leitliniengerecht versorgt worden sind. Auch hier sind echokardiographische Untersuchungsbefunde zweier regionaler Häuser in Stockholm von 2008 und 2009 retrospektiv ausgewertet worden. MR-Untersuchungen oder Lävokardiographie waren nicht in die Datenerfassung einbezogen worden. Das Ergebnis hat gezeigt, dass 32 % der Patienten keine leitliniengerechte Nachsorge erhalten hatten. 41 % des Studienkollektivs hat ihre LVEF verbessert, sodass eine ICD-Implantation nicht länger indiziert war. Obwohl die Zielsetzung und Methodik große Ähnlichkeit mit dieser Arbeit aufweist, liegen Unterschiede vor. Zunächst war das Studienkollektiv aus Patienten zweier Häuser zusammengesetzt. Dann waren nur solche Patienten gewählt worden, bei denen die LVEF durch einen akuten Myokardinfarkt (AMI) begründet war, wohingegen in dieser Arbeit alle Indikationsgruppen eingeschlossen wurden. Außerdem waren die Leitlinien insofern verschieden, als eine Geräteimplantation bei nach AMI bei einer LVEF < 35 % erst zwischen 40 Tagen und 3 Monaten nach dem AMI-Ereignis indiziert war. Bei Patienten mit hocheingeschränkter LVEF im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz trotz optimaler konservativer Therapie ist die Geräteimplantation ohne Zeitverzögerung indiziert. Die Leitlinienpenetranz war mit 68 % im Vergleich zu 92,3 % deutlich geringer. Es ist möglich, dass der in den Leitlinien vorgesehene, zeitlich verschobene Eingriff um mindestens 40 Tage die Patienten-Compliance einschränkt, sodass ein direkter Vergleich nur bedingt möglich ist. Ferner könnten politische Ursachen und Unterschiede im Gesundheitssystem eine Erklärung bieten, denn die Implantationsrate per se ist in Schweden niedriger als in Deutschland [40,41].

5.2 Mögliche Gründe für eine niedrige Leitlinienpenetranz

Beide Arbeiten belegen, dass die Leitlinienpenetranz nicht optimal ist. Politische und ökonomische Gegebenheiten allein erklären die Situation nur ungenügend. Viel mehr haben beide direkt beteiligte Parteien, der Patient einerseits und sein behandelnder Arzt, einen wesentlichen Einfluss. Ein ungenügender Wissensstand und die mangelnde klinische Routine im Haus der Behandlung können sich entsprechend negativ auswirken. Oder aber der Arzt zieht aus persönlichen Gründen generell eine konservative Therapie der Gerätetherapie vor. Darüber hinaus stellt der Patient sich in der Regel nicht direkt im Krankenhaus vor, es sei denn er oder sie ist bereits kardial dekompenziert, oder wird von einem niedergelassenen Kardiologen eingewiesen. Das

verkompliziert den Gesamtablauf und könnte entsprechend die Compliance auf Seiten des Patienten senken. In einigen Fällen entscheidet sich der Patient aber von sich aus gegen eine Geräteimplantation obwohl keine Kontraindikation vorliegt. Aus diesem Grund ist es heutzutage umso wichtiger eine mögliche Geräteimplantation als Arzt in beratender Funktion mit dem Patienten zu besprechen, um zu einer einheitlichen Lösung zu kommen. Nach dem ASE-Consensus sollte Patienten ohne echokardiographischem Nachweis einer Asynchronie aber entsprechender Klinik die Therapie nicht vorenthalten werden, da die Untersuchung technisch begrenzt ist. Außerdem sollte bei der echokardiographischen Feststellung einer Asynchronie nicht generell direkt eine CRT empfohlen werden [42], sondern die Indikation weiter geprüft werden.

5.3 Kosteneffizienz ICD, CRT und CRT-D

In entwickelten Ländern stellen Ausgaben für kardiologische Patienten die führenden Kosten dar [43]. Mit steigenden Kosten für das Gesundheitssystem werden Kosteneffizienzanalysen immer wichtiger. Obwohl es keinen weltweit etablierten Standardwert für den Haushalt einer Gesellschaft gibt aus dem hervorgeht, wieviel maximal für einen medizinischen Eingriff bezahlt werden kann, gilt eine Therapie als ökonomisch attraktiv, wenn die Kosten 50000 USD pro YLS (year-of-life saved: gewonnenes Lebensjahr) [44,45] oder 50000 USD pro QALY (quality-adjusted-life-year: ein Lebensjahr in voller Gesundheit) nicht übersteigen [46]. Diese Werte sollen hier als Arbeitsmodell dienen. Der Begriff der inkrementiellen Kosten Nutzen-Relation (ICER) spielt insbesondere beim ökonomischen Vergleich verschiedener therapeutischer Ansätze eine wichtige Rolle. Die ICER betitelt die Kostendifferenz zweier Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel einer rein pharmakologischen Herzinsuffizienztherapie im Vergleich zur Gerätetherapie, welche ja ebenfalls die Kosten durch die medikamentöse Therapie beinhaltet, sodass für einen angemessenen Vergleich nur die Mehrkosten durch die Gerätetherapie betrachtet werden. Der ICER einer medizinischen Maßnahme definiert sich also aus dem Quotienten aus zusätzlichen Kosten und zusätzlichem medizinischem Nutzen [46].

Feldman et al. [47] haben die Kosten bei 1520 Patienten aus der COMPANION- Studie inklusive 2 Jahre Nachbeobachtung ausgewertet um die Kosteneffektivität nach 7 Jahren zu berechnen. Die ICER wurde mit 19600 USD für CRT und 43000 USD für

CRT-D angegeben. Die Kosten für jedes gewonnene QALY beliefen sich auf 28100 USD für CRT und 46700 USD für CRT-D. Ähnliche Ergebnisse wurden für das Studienkollektiv aus der CARE-Studie bei einem durchschnittlichen Follow-up von 29,4 Monaten angegeben mit 19319€ pro LYS und 43596€ pro QALY [48]. In einer weiteren Studie sind die Kosten auf 7538€ (CRT) bzw. 47909€ (CRT-D) pro QALY und 7011€ (CRT)/35864€ (CRT-D) pro LYS für einen 65 Jahren alten Patienten [49] mit Daten aus der CARE und COMPANION-Studie geschätzt worden. Banz et al. haben ihre Berechnungen auf den deutschen Kontext in einem einjährigen Modell mit 36600€ pro QALY [50] angegeben. Smith et al. haben die ICER für ICD bei Patienten mit einer LVEF < 40 % in einem lebenslangen Modell mit 43993€ pro QALY berechnet [51]. Die ICER für ICD und CRT/D war in den genannten Studien unter 50000€ pro QALY. Insbesondere dann, wenn die Berechnungen für einen längeren Zeitraum angelegt waren, da sich die anfänglich hohen Anschaffungskosten über die Jahre durch die vergleichsweise geringen Erhaltungskosten relativieren. Entsprechend ist für eine Gesellschaft, welche bereit ist Mehrkosten von 50000€ pro QALY zu tragen, die ICD/CRT-D Implantation bei Herzinsuffizienz mit einer EF < 40 % bzw. < 35 % kosteneffektiv. Die Kosten für ICD, CRT und CRT-D könnten in Zukunft mit langlebigen Geräten weiter gesenkt werden.

5.4 Fazit:

Entgegen den Aussagen großer nationaler Register von einer insgesamt maximalen Leitlinienpenetranz von 20 % kann die leitliniengerechte Versorgung mit ICD/CRT-D in einem Haus der Schwerpunktversorgung auf über 90 Prozent gesteigert werden. Zwar lässt dies nicht zwangsläufig auf andere Kliniken schließen und im Durchschnitt mögen die besagten Register bezüglich der niedrigen Leitlinienpenetranz Recht behalten, doch belegt diese Arbeit, dass eine vorbildliche Versorgung in einzelnen Häusern zumindest möglich ist. Somit ist es auch denkbar, dass sich in Zukunft eine flächenhafte Versorgung mit ICD, CRT oder CRT-D bei herzinsuffizienten Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF i.S. der Leitlinien durchsetzt.

6 Literaturverzeichnis

1. Zugck C: „Versorgungsrealität in Deutschland: Wird die Herzfrequenz bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz ausreichend gesenkt?“, unter: <http://dgk.org/pressemitteilungen/2013-jahrestagung/2013-ft-wissenschaftliche-pm/versorgungsrealitaet-in-deutschland-wird-die-herzfrequenz-bei-chronischer-systolischer-herzinsuffizienz-ausreichend-gesenkt/> (abgerufen am 07.10.2013)
2. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003; 89(1): 49-53.
3. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J. et al. Heart failure: the Commonest Reason for Hospital Admission in Germany: Medical and Economic Perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(16): 269-275.
4. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11. Aufl., Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, S. 459-651.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G et al. 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). *Europace* 2013;15(8): 1070-1118.
6. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J. Am Coll. Cardiol* 2002; 39(2): 194–201.
7. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109(3): 300–307.
8. Leclercq, C, Hare JM. (2004): Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation* 2004; 109(3): 296–299.
9. Poller WC, Dreger H, Schweg M, Bondke H, Metzker C. Not left ventricular lead position, but the extent of immediate asynchrony reduction predicts long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(6): 457–466.
10. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107(15): 1985–1990.
11. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, Hall WJ, Higgins SL et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and Clinical Protocol. *Ann Noninv Electrocard* 1999; 4(1): 83–91.
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140–2150.
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005. 352(15): 1539–1549.
14. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2385–2395.

15. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 171 (16): 1454–1462.
16. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P. et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without a Defibrillator on Survival and Hospitalizations in Patients With New York Heart Association Class IV Heart Failure. *Circulation* 2007; 115 (2): 204–212.
17. Muto C, Solimene F, Gallo P, Nastasi M, La Rosa C et al. A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. In: *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(3): 538–545.
18. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1395–1405.
19. Beshai JF, Grimm R. The resynchronization therapy in narrow QRS study (RethinQ study): methods and protocol design. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 19(3): 149-155.
20. Thibault B, Harel F, Ducharme A, Michel W, Ellenbogen KA et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart failure and a QRS Complex < 120 ms: the LESSER-EARTH Trial. *Circulation* 2011; 127(8): 873-881.
21. Sipahi I, Fang JC. QRS Duration Criteria to Select Patients for Cardiac Resynchronization Therapy: CRT Should Be Reserved for a QRS Duration ≥ 150 ms: pro. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(2): 436–442.
22. Peterson PN, Greiner MA, Qualls LG, Al-Khatib SM, Curtis JP et al. QRS Duration, Bundle-Branch Block Morphology, and Outcomes Among Older Patients with Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *JAMA* 2013; 310(6): 617-626.
23. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation *Circulation* 2009; 119(14): e391-479.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128 (16): 1810-1852.
25. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2012; 126 (14): 1784–1800.
26. Vester EG: „DGK- Online-Herzfuehrer“, unter: <http://herzfuehrer-dgk.de/ikkf/details.aspx?id=37> (abgerufen am 12.10.2016).
27. Katus HA: „Deutsches Herzschrittmacher-Register“, unter: <http://www.pacemaker-register.de/> (abgerufen am 17.10.2016).

28. Shah B, Hernandez AF, Liang L, Al-Khatib SM, Sana M. Hospital Variation and Characteristics of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5): 416–422.
29. Chazal RA: „Quality Improvement for Institutions“, unter <https://www.ncdr.com/webncdr/icd/> (abgerufen am 17.10.2016).
30. Helak JW, Reichek N. Quantitation of human left ventricular mass and volume by two-dimensional echocardiography: in vitro anatomic validation. *Circulation* 1981; 63(6): 1398–1407.
31. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5): 358–367.
32. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10): 1086–1119.
33. Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O et al. Improved Accuracy of Quantitative Assessment of Left Ventricular Volume and Ejection Fraction by Geometric Models with Steady-State Free Precession. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002; 4(3): 327–339.
34. Møgelvang J, Lindvig K, Søndergaard L, Saunamäki K, Henriksen O. Reproducibility of cardiac volume measurements including left ventricular mass determined by MRI. *Clin Physiol* 1993; 13(6): 587–597.
35. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863–871.
36. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD. The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1960; 60: 762–776.
37. Sandler H, Dodge, HT. The use of single plane angiocardiology for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968; 75(3): 325–334.
38. Reiber JH, Viddeleer AR, Koning G, Schaliij MJ, Lange PE. Left ventricular regression equations from single plane cine and digital X-ray ventriculograms revisited. *Int J Card Imaging* 1996; 12(2): 69–78.
39. Sjöblom J, Ljung L, Frick M, Rosenqvist M; Frykman V. Primary prevention of defibrillator implantation after myocardial infarction: clinical practice and compliance to guidelines. *Europace* 2012; 14 (4): 490–495.
40. Ector H, Vardas P Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the registry of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J Suppl* 2007. 9: 144-149.
41. Gadler F, Fredenson A: „Swedish ICD & Pacemaker Registry“, unter: www.pacemakerregistret.se. (abgerufen am 18.10.2016).
42. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Jeroen J et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(3): 191–213.

43. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1): e6-e245.
44. Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, Hulley SB, Detsky AS et al. Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation* 1992; 85(5): 1960–1968.
45. Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, Rovner D, Gardiner J. Cost-effectiveness analysis in heart disease, Part II: Preventive therapies. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 37(4): 243–271.
46. Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008; 8(2): 165–178.
47. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, de Marco T et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardio* 2005; 46(12): 2311–2321.
48. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland J, John GF et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (24): 2681–2688.
49. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC et al. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *European Heart Journal* 2006; 28(1): 42–51.
50. Banz K. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005; 8(2): 128–139.
51. Smith T, Jordaens L., Theuns DAM, van Dessel PF, Wilde AA et al. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J* 2013; 34 (3): 211–219.