

Alltför få patienter får sviktpacemaker

Kan ge bättre behandling vid hjärtsvikt och vänstersidigt skänkelblock

NATALIA LANDSTRÖM, specialläkare

MILOŠ KESEK, docent, överläkare

STEEN M JENSEN, docent, överläkare

läkare; samtliga Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
steen.jensen@medicin.umu.se

Sviktpacemaker (även kallad CRT [Fakta 1] eller biventrikulär pacemaker) är en sedan flera år etablerad behandling vid svår hjärtsvikt och vänstersidigt skänkelblock. Behandlingens effekt är storleksmässigt jämförbar med optimal farmakologisk sviktbehandling och additiv till denna.

Mekanism

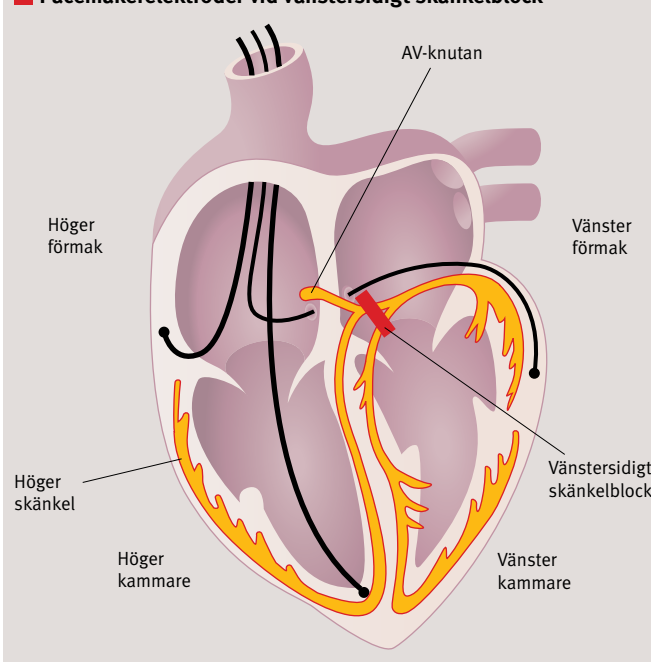
Vid vänstersidigt skänkelblock sker den elektriska aktiveringen av vänsterkammaren genom de distala grenarna i retledningssystemets högra skänkel (Figur 1). Den långsamma överledningen genom kammarseptum ger en fördröjning av aktiviteten med ytterligare 60–120 ms inom delar av vänsterkammaren [1, 2] och en kammarkontraktion som är asynkron – såväl interventrikulärt (mellan kamrarna) som intraventrikulärt (inom vänsterkammaren). Störningen får till följd kort fyllnadstid under diastole, försämrat koronarflöde och funktionellt betingad mitralinsufficiens. Resultatet blir minskad hjärtminutvolym och ogynnsamma sekundära neurohormonella konsekvenser.

Effekt av CRT

Tekniken minskar asynkronin genom att stimulera lateralt i vänster kammare och motverka aktiveringsfördröjningen. CRT har utvärderats i ett stort antal randomiserade kontrollerade studier med likartade inklusionskriterier: Funktionsklass NYHA III–IV trots optimal farmakologisk behandling, ekokardiografiskt verifierad nedsättning av systolisk vänsterkammarfunktion, ejektionsfraktion ≤ 35 procent och EKG-mässiga tecken på elektrisk dyssynkroni med en QRS-bredd på minst 120–130 ms (den faktiska QRS-durationen i behandlingsgrupperna blev dock betydligt längre, i medel 155–209 ms [3]).

En metaanalys från 2006 på 2 371 patienter redovisade en reduktion av totalmortaliteten med 29 procent och en reduktion av den hjärtsviktsrelaterade mortaliteten med 38 procent

Pacemakerielektroder vid vänstersidigt skänkelblock



Figur 1. Skiss av hjärtat med pacemakerielektroder till höger förmak, höger kammare och vänster kammare; den sistnämnda elektroden är placerad via sinus coronarius.

cent [4]. Man såg även förbättrad NYHA-poäng med 0,5–0,8, 20 procent ökad gångsträcka vid sexminuters gångtest, ökning av maximal syreupptagningsförmåga med 10–15 procent [5–7], minskning av akuta inläggningar på grund av hjärtsvikt med 52 procent [6] och en livskvalitetsökning enligt Minnesota Living with heart failure questionnaire [3]. Med ekokardiografi sågs en positiv långtidseffekt på många variabler: Reduktion av vänsterkammarens slutdiastoliska diameter med upp till 15 procent, reduktion av den slutsystoliska diametern med 26 procent och ökning av ejektionsfraktion med upp till 7 procent [6–8].

Dessa fynd talar för att CRT kan ge regress av den remodelering i vänsterkammaren som uppträder vid hjärtsvikt. I ett längre perspektiv bromsas sjukdomsprogressen.

Patientselektion

Standardindikationerna (Fakta 2) för CRT grundas på inklu-

SAMMANFATTAT

Den första sviktpacemakern (CRT eller biventrikulär pacemaker) implanterades 1994.

CRT bör implanteras på patienter i sinusrytm med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA-klass III–IV), nedsatt vänsterkammarfunktion och vänstersidigt skänkelblock med QRS-duration minst 120 ms (prioritet 3, enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2008).

Även hjärtsviktpatienter i NYHA-klass II har nytta av CRT.

Patienter med förmaksflimmer och hjärtsvikt har lika stor nytta av CRT om man säkerställer hög andel biventrikulär pacing. Detta görs ofta med His-ablation,

som är ett viktigt delmoment i terapiarsenalen.

Patienter med hjärtsvikt och konventionell bradykardiindikation för pacemakerbehandling har nytta av CRT, såväl nyimplantation som uppgradering till CRT.

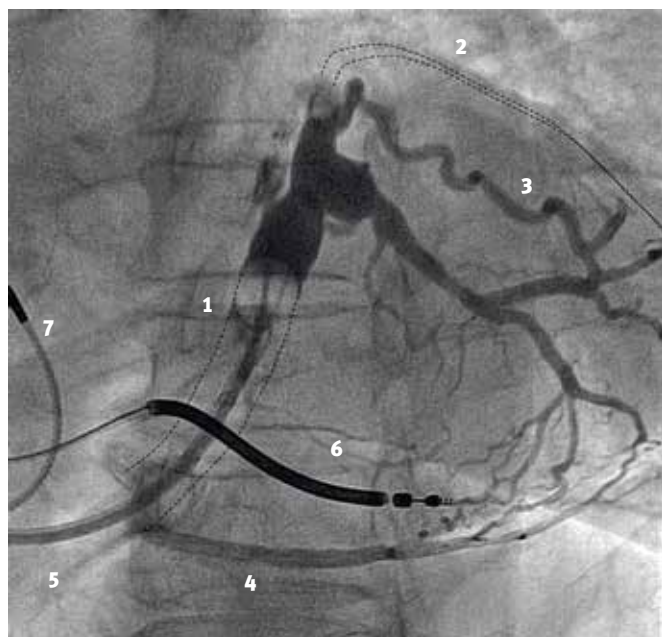
En tredjedel av patienterna svarar inte på behandlingen.

De regionala skillnaderna i implantationsfrekvens är stora inom landet. Under 2010 nyimplanterades i Sverige 757 CRT-enheter, dvs 80/miljon invånare (därav var 389 defibrillatorer, CRT-D). Det årliga behovet är 160 nyimplantationer/miljon invånare, enligt Socialstyrelsen.

FAKTA 1. Förkortningar

CRT: Cardiac resynchronization therapy, kallas även sviktpacemaker eller biventrikulär pacemaker.
CRT-P: CRT-system med enbart pacemakerfunktion.

CRT-D: CRT-system som även har inbyggd defibrillator (ICD).
ICD: Implanterbar defibrillator.
NYHA: New York Heart Association



Figur 2. Venogram av sinus coronarius i LAO-projektion. 1) Sinus coronarius, 2) icke-kontrastfylld lateral gren, 3) posterolateral gren, 4) vena cordis media, 5) ballongkateter för ocklusion och injektion av kontrastvätska, 6) defibrillatorelektrod fixerad med skruv i höger kammarens apex, 7) elektrod i höger förmak. Elektroden för stimulering av vänster kammare (Figur 3) placerades i den posterolaterala grenen (3), som var den enda med bra elektriska mätvärden. (LAO = left anterior oblique; en standardröntgenprojektion som är vinkelrät mot hjärtats långaxel.)

sionskriterierna i de stora studierna. De omfattar patienter med hjärtsviktssymtom motsvarande NYHA-klass III–IV trots optimal farmakologisk behandling, sinusrytm, vänsterkammardysfunktion med ejektionsfraktion ≤ 35 procent och breddökade QRS-komplex med QRS-bredd >120 ms. Ett flertal analyser under de senaste åren har visat att typen av ledningshinder spelar en avgörande roll för den förväntade effekten av CRT, som är bäst hos patienter med komplett vänstersidigt skänkelblock [1, 9–16]. Nyligen utvidgades indikationen enligt European Society of Cardiology även till NYHA-klass II [17].

Under 2010 var antalet nyimplantationer av CRT-system i Sverige 80/miljon invånare, med länsvis stora variationer över landet (17–135/miljon invånare). I absoluta tal implanterades 757 sviktpacemakersystem. Av dessa var 389 kombinerade pacemaker- och ICD-system (CRT-D) [18].

Enligt Socialstyrelsen beräknas det årliga behovet av nyimplantationer vara runt 160/miljon invånare [19].

Implantation

CRT-implantationen är ett tekniskt krävande ingrepp som för optimalt resultat kräver stor vana och bör förbehållas centra med stor volym. I dag görs ingreppet vanligen i lokalanestesi, och vänsterkammarelektroden placeras transvenöst. I vissa fall kan dock epikardiella elektroder placeras kirurgiskt genom en torakotomi. Vid en transvenös rutinprocedur kateteriseras sinus coronarius med hjälp av en speciell, lång införingshylsa. Ett venogram utförs med en ballongkateter för att kartlägga hjärtats venanatom. En speciell pacingelektrod förs in i en epikardiell ven från vilken vänster kammare kan stimuleras. Det lämpligaste kärlet är oftast sinus coronarius posterolaterala gren. Stimuleringsläget väljs rutinemässigt inte utifrån hemodynamisk effekt utan beroende på de tekniska pacingparametrarna sensing- och tröskelvärde.

Den tekniska lyckandefrekvensen vid CRT-implantation

FAKTA 2. Patientselektion

Patienter lämpliga för CRT:

- patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass III–IV trots optimal farmakologisk behandling, vänstersidigt skänkelblock och minst måttligt nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion
- även patienter med förmaksflimmer lämpar sig för CRT men ofta krävs His-ablation för att uppnå tillräckligt hög andel kammarpacing
- patienter med hjärtsvikt och hög andel kammarpacing (förväntad, i samband med nyimplantation eller sedan tidigare belagd hos pacemakerbärare).

Patienter som kan komma ifråga för CRT:

- patienter med hjärtsvikt i

NYHA-klass II som uppfyller EKG-mässiga och ekokardiografiska kriterier (se texten) är sannolika kandidater för CRT

- patienter med breddökade QRS-komplex utan typiskt vänstersidigt skänkelblock; dessa patienter bör bedömas med ekokardiografi med avseende på dyssynkroni.

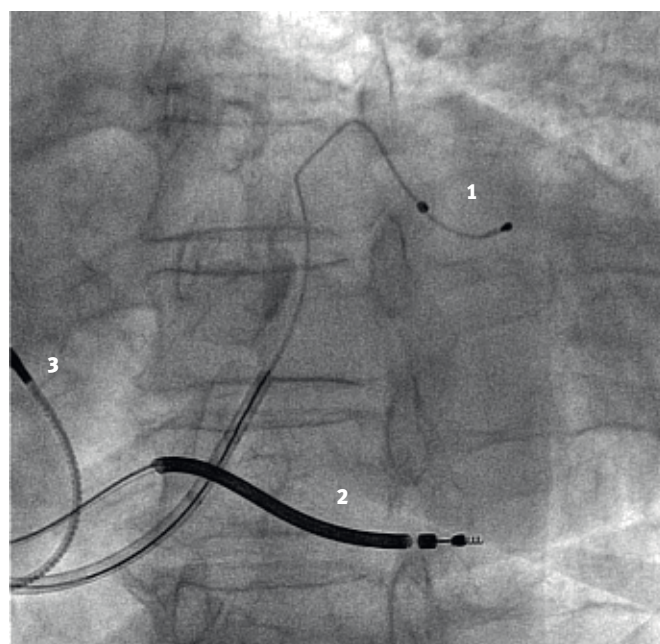
Patienter som primärt inte är lämpliga för CRT:

- patienter som inte får optimal farmakologisk behandling
- patienter med högersidigt skänkelblock
- patienter utan breddökade QRS-komplex.

anges i dag till 93 procent. Patienterna tillhör en riskgrupp, och det invasiva ingreppet medför en del potentiellt allvarliga komplikationer. Den perioperativa mortaliteten är 0,3–0,5 procent. Hos 4,3 procent av patienterna ses mekaniska problem, bl a perforation och dissektion av sinus coronarius, perikardexsudat med eventuell tamponad och komplikationer relaterade till punktion av vena subclavia. Infektioner inom 6 månader uppträder hos 1,8 procent av patienterna. Hos 6,6 procent ses elektroderelaterade problem inom 11 månader efter implantation [3].

Otillfredsställande behandlingssvar

Omkring 20–30 procent av alla patienter som genomgår CRT-implantation förbättras inte [20]. Med tanke på ingrep-



Figur 3. Elektroder i samma LAO-projektion som i Figur 1. 1) Vänsterkammarelektrod i lateral ven (motsvarar position 3 i Figur 2), 2) defibrillatorelektrod fixerad med skruv i höger kammarens apex, 3) elektrod i höger förmak. (Se Figur 2 för förklaring av LAO-projektion.)

»Dessa fynd talar för att CRT kan ge regress av den remodelering i vänsterkammaren som uppträder vid hjärtsvikt.«

pets komplikationsrisk och kostnad vore det värdefullt att kunna identifiera dessa patienter i förväg. Ett dåligt terapi-svar kan dock ha många orsaker. Vi saknar i dag bra verktyg för värdering av mekanisk dyssynkroni. Korrelationen mellan elektrisk och mekanisk dyssynkroni är relativt måttlig. Upp till 20–25 procent av patienterna med EKG-mässiga tecken till elektrisk dyssynkroni (QRS ≥ 120 ms) har inte mekanisk dyssynkroni [21]. Samtidigt har de föreslagna ekokardiografiska kriterierna för dyssynkronibestämning inte visat sig förbättra patienturvalet för CRT-implantation [22].

Den pågående EchoCRT-studien (Echocardiography guided cardiac resynchronization therapy) (2 330 patienter, QRS < 130 ms + uppfyllda dyssynkronikriterier enligt ekokardiografi) kommer framöver förhoppningsvis att ge oss bättre selektionskriterier.

Dåligt terapisvar kan även orsakas av suboptimal elektrod-placering (pacing anteriort i vänster kammare eller pacing av icke-viabelt myokard i tex ärrmråden efter infarkt). Andra möjliga anledningar till osäker behandlingseffekt är bristfällig fyllnad av vänster kammare, atrioventrikulär (AV-) dyssynkroni eller kvarvarande dyssynkroni i vänster kammare, som potentiellt kan förbättras genom omprogrammering. Förlängsammad interatriell överledning leder till AV-dyssynkroni mellan vänster förmak och kammare och därmed suboptimal effekt av CRT [23].

Kroniskt förmaksflimmer

Kroniskt förmaksflimmer är vanligt hos patienter med hjärtsvikt. Förekomsten hänger samman med sviktens svårighetsgrad. Flimmer förekommer hos ca 5 procent av patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass I och hos 25–50 procent av patienter i NYHA-klass III–IV [24, 25]. Patienter med förmaksflimmer och samtidigt vänstersidigt skänkelblock är oftast äldre än hjärtsviktpatienter med sinusrytm, och de har mer komplicerad sjukdomsbild och betydligt sämre prognos [26].

Det saknas stora randomiserade studier av CRT hos hjärtsviktpatienter med förmaksflimmer. I de aktuella riktlinjerna har man varit försiktig med att rekommendera CRT för denna grupp.

De studier som finns visar dock att CRT har god effekt hos flimmerpatienter med hög andel biventrikulär stimulering [27, 28]. I praktiken har ca 20 procent av CRT-behandlade patienter i Europa permanent förmaksflimmer [29]. Hos patienter med permanent förmaksflimmer som genomgår His-ablation ger CRT-behandling en liknande förbättring som hos patienter med sinusrytm [24]. En uppgradering från konventionell högerkammarpacing till CRT efter His-ablation hos patienter med hjärtsvikt förbättrar både funktionsgrad och systolisk vänsterkammarfunktion. Patienter med förmaksflimmer och ejektionsfraktion ≤ 45 procent har störst nytta av CRT-behandling [30].

Patienter i NYHA-klass I och II

Den nyligen publicerade REVERSE-studien (Resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction) av CRT-behandling hos hjärtsviktpatienter i NYHA-klass II påvisade en ekokardiografisk förbättring och en betydlig fördröjning av den kliniska sjukdomsprogressen [31].

I MADIT-CRT-studien (Multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) på hjärtsviktpatienter med nedsatt vänsterkamar-

funktion och klinisk funktionsklass NYHA I–II gav behandlingen en relativ minskning av kombinationen mortalitet och hjärtsvikt med 34 procent [32].

Efter dessa två studier uppdaterade European Society of Cardiology under 2010 sina riktlinjer. Man rekommenderar nu starkt CRT även för patienter i NYHA-klass II med en breddökning av QRS ≥ 150 ms [17]. Detta har senare funnit stöd i ytterligare en randomiserad studie och en metaanalys i vilka man fann en signifikant mortalitetsreduktion [33, 34].

Kammarpacing på bradykardi-indikation

Vid konventionell kammarpacing placeras elektroden vanligen transvenöst i höger kammarens apex. Detta är effektivt och tolereras oftast väl.

Elektrodpaceringen ger dock ett avvikande elektriskt och mekaniskt aktiveringsmönster som i vissa fall kan orsaka problem. Den elektriska aktiveringsfronten sprids långsammare och ojämnt genom hjärtmuskeln. Kammarseptum aktiveras först och den posterolaterala väggen av vänster kammare senare, i likhet med mönstret vid vänstersidigt skänkelblock [35]. Detta kan leda till minskad hjärtminutvolym, ökat fyllnadstryck och ökad risk för hjärtsvikt och förmaksflimmer [36–38]. Efter långtidspacing av höger kammare ses hos upp till 65 procent avvikelser i myokardperfusion trots frånvaro av ischemisk hjärtsjukdom [38, 39]. Pacing i höger kammare är kopplad till ökade problem med hjärtsvikt och förmaksflimmer [40] och sämre prognos [41].

De negativa effekterna förefaller vara störst hos patienter som har stort behov av kammarpacing och som har vänsterkammardysfunktion redan vid implantationstillfället [36]. CRT ger i denna grupp klart bättre vänsterkammarfunktion, ökad arbetsförmåga och högre livskvalitet än konventionell pacemakerbehandling [30, 42].

Flera studier har rapporterat positiva effekter av uppgradering från konventionell kammarpacing till CRT hos hjärtsviktpatienter med pacingbehov [43–45].

Patienter utan vänstersidigt skänkelblock

Hos patienter utan vänstersidigt skänkelblock har CRT sämre effekt och leder i vissa fall till försämring [9, 10, 13, 15, 16]. De få studier som har undersökt CRT på hjärtsviktpatienter med högersidigt skänkelblock tyder inte på positiv effekt. Behandlingen bör därför inte användas i denna grupp [11]. Hos patienter med breddökade QRS-komplex utan vänstersidigt skänkelblock bör i vårt tycke mekanisk dyssynkroni påvisas innan man beslutar sig för CRT.

Tillägg av defibrillator (ICD)

Kostnaden för en sviktpacemaker (CRT-P) inklusive elektroder är ca 40 000 kronor. Tillägg av defibrillatorfunktion (CRT-D) medför en kostnadsökning med ca 70 000 kronor. Detta tillägg ger ingen förbättrad livskvalitet, och någon minskning av mortalitet har inte visats i hittillsvarande studier. Behandlingen prioriteras därför lågt av Socialstyrelsen (prio 7) [19].

Uppföljning

Dagens CRT-pacemakrar har stora möjligheter till justering av AV- och VV-intervall (stimuleringsintervallen mellan förmak och kammare respektive mellan höger och vänster kammare). Utvärderingar av CRT identifierar följande vanliga orsaker till otillfredsställande effekt: Inadekvat programmering av de intrakardiella intervallen (47 procent), suboptimal medicinsk behandling (32 procent), okontrollerad arytm (32 procent), olämplig placering av elektrod (21 procent) och avsaknad av mekanisk dyssynkroni (9 procent) [46, 47]. AV-optimering har hemodynamisk betydelse vid såväl konventio-

nell DDD-pacing (förmaksstyrd kammarpacing) som vid CRT [48, 49].

Med en individuell programmering av de intrakardiella intervallen kan den enskilda patientens hemodynamiska förutsättningar optimeras. Vanligen grundas optimeringen på surrogatmått, såsom ekokardiografisk värdering av slagvolymen eller minskning av QRS-durationen i ett pacemakerutlöst QRS-komplex [50].

Det finns ambitiösa scheman över när optimering bör göras [46, 47, 50]. Vi saknar dock en etablerad standardmetod. Man vet inte om optimeringen bör göras i vila eller i samband med fysisk ansträngning eller om AV- eller VV-intervallet bör optimeras först. Det finns heller inga entydiga bevis för att optimeringen har klinisk nytta. Enligt vår erfarenhet avstår många svenska implantationscentra från rutinmässig optimering på grund av resursbrist. Vid Hjärtcentrum i Umeå görs ekokardiografiskt styrd optimering bara på patienter med otillfredsställande behandlingssvar.

Framtid

En teknik med stimulering via sk trådlösa elektroder är under utveckling. Den tillåter placering av elektroden oberoende av kärlanatomien och möjliggör därmed optimal elektrodplacering i vänster kammare. Tekniken baseras på energioverföring från en ultraljudssändare som placeras ytligt på bröst-

korgen. Mottagaren placeras i hjärtat (med hjälp av tex en tunn styrbar elektrofysiologisk kateter) och omvandlar ultraljudsenergin till elektrisk stimuleringsimpuls [51].

Vi behöver förbättrade selektionskriterier, dels för att identifiera patienter som inte ens med optimerad pacemakerprogrammering och optimal elektrodplacering har nytta av CRT, dels för att hitta de patienter med smala QRS-komplex som svarar på behandlingen. Resultaten av EchoCRT-studien kommer att vara intressanta i sammanhanget.

En strukturerad uppföljning, gärna enligt ett nationellt vårdprogram, skulle erbjuda bättre möjligheter att utvärdera CRT-strategierna som i dag skiljer mellan enskilda centra. Sannolikt skulle ett vårdprogram även öka förståelsen för CRT-behandlingen. Slutligen måste kunskap om denna behandling spridas bland kliniker, ekonomer, politiker och allmänhet – med målet att CRT-indikationen värderas hos fler svenska patienter med hjärtsvikt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista Läkartidningen.se

KOMMENTERA denna artikel på Läkartidningen.se

REFERENSER

- Strik M, Regoli F, Auricchio A, et al. Electrical and mechanical ventricular activation during left bundle branch block and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(2):117-26.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(22):2502-14.
- Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2682-8.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the CARE-HF trial extension phase). *Eur Heart J*. 2006;27(16):1928-32.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):111-8.
- Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1454-62.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-87.
- Svenska pacemakerregistret. Årsrapport 2010. <https://www.pacemakerregistret.se/icdpmr>
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
- Burri H, Bennani I, Domenichini G, et al. Biventricular pacing improves atrial haemodynamics and atrio-ventricular timing compared with pacing from the right atrial appendage. *Europace*. 2011;13(9):1262-7.
- Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1644-52.
- Rönn F, Kesek M, Karp K, et al. Right ventricular lead positioning does not influence the benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(12):1747-52.
- Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2450-60.
- Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1837-46.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
- Adabag S, Roukoz H, Anand IS, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):935-41.
- Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8(1):51-5.
- van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12(2):223-9.
- Mullens W, Kepe J, De Vusser P, et al. Importance of adjunctive heart failure optimization immediately after implantation to improve long-term outcomes with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):409-15.
- Bertini M, Delgado V, Bax JJ, et al. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace*. 2009;11 Suppl 5:v46-57.

Vad är på gång?

Hela kalendariet på Lakartidningen.se/kalender

Utmanande saklig

Läkartidningen