



CRT Update 2009



**Herz** **im** **Focus** **2009**



# Studien Update: Indikationen zur CRT-Therapie

Klaus-D. Heib

05. Dezember 2009

Congresshalle Saarbrücken



## RCT`s 2006

Acronym	N	NYHA	Design	Endpunkte	D(M)
CONTAK-CD	222	II-IV	cross-over	Mortalität (Kaplan Meier am crossover Punkt (3Monate))	6
MUSTIC SR	67	III	cross-over	1° 6-MGT 2° QOL, Peak VO2, HF-Hosp., Mortalität	6
MUSTIC AF	64	III	cross-over	1° 6-MGT 2° QOL, Peak VO2, HF-Hosp., Mortalität	6
PATH-CHF	41	III, IV	cross-over	1° Peak VO2, 6-MGT 2° NYHA, QOL, HF-Hosp, ECHO	12
PATH-CHF II	86	II-IV	cross-over	1° Peak O2, 6-MGT 2° NYHA, QOL	6
HOBIPACE	33	LVED>60 EF<40%	cross-over	1° LVESD, EF, Peak VO2 2° NYHA, QOL, NT-proBNP, CP-Bel.Test, ECHO	6
MIRACLE	453	III, IV	Parallel-Grp.	1° NYHA, 6MGT, QOL 2° Peak VO2, Bel.zeit, ECHO, QRS-Dauer, klin.Veränd.(+,-,=)	6
MIRACLE-ICD	369	III, IV	Parallel_Grp.	1° QOL,NYHA, 6MGT 2° Peak VO2, Bel.Dauer, ECHO,QRS-Dauer, Neurohormone, klin.Veränd.(+,-,=)	6
MIRACLE-ICD II	186	II	Parallel-Grp.	1° Peak VO2 2° NYHA,QOL, 6MGT, ECHO, klin.Veränd. (+,-,=)	6
COMPANION	1520	III, IV	Parallel-Grp.	1° Zeit bis Tod oder Hospital.(any cause) 2° Tod (any cause)	mFU 16
CARE-HF	813	III, IV	Parallel-Grp.	1° Zeit bis Tod oder Hospital. (major CV-Event) 2° Tod , NYHA, QOL, ECHO, NT-BNP	mFU 29
Gesamt:	4038				



## Studien-UpDate 2009: Indikationen CRT

Randomisierte Studien und Studien mit speziellen Aspekten der Indikation zur CRT:

- Was ist mit Patienten mit „schmalem“ Kammerkomplex?: RETHINQ
- Was ist mit Patienten mit „intermediärem“ d.h. QRS-Breite  $>120$  und  $< 150$ ms Kammerkomplex?: DESIRE
- Lässt sich bei Patienten mit „breitem“ Kammerkomplex die Responder-Rate durch Echo-Indices erhöhen?: PROSPECT
- Was ist mit gering symptomatischen Patienten : REVERSE und MADIT-CRT
- Welche Rolle spielen ausgedehnte Infarkt Narben für CRT: Viability/Scar - Studien



# RethinQ

## Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes

**Design:** prospektiv, randomisiert, kontrolliert

**EK:** ICD-Indikation und LVEF  $\leq$  35% & NYHA III & QRS-Breite  $\leq$  130ms

→ Echo: Desynchronisationszeichen

→ Implantation: CRT-D (97% laterale Vene)

→ Randomisierung: CRT on 1:1 CRT off

**1°EP:** Anstieg peak VO<sub>2</sub> um 1,0ml/kg KG\*min während Spiro-Ergometrie nach 6 Monaten

**2°EP:** Verbesserung in QoL und NYHA Klasse nach 6 Monaten

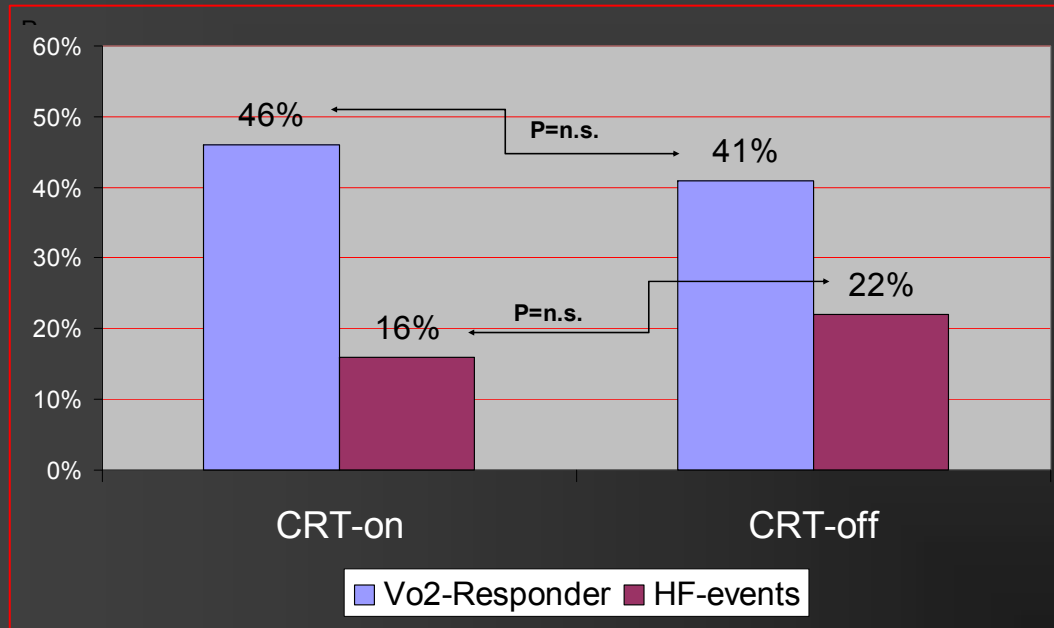


## RethinQ – Baseline Data N=178

	Kontrolle	CRT-Gruppe
Alter (Jahre)	58±14	60±12
Frauen (%)	42	29
NYHA III (%)	99	100
Mean QRS (ms)	106±13	107±12
IDCM (%)	51	54
Peak VO2 (ml/kg*min)	12,4±4,5	12,1±3,3
6-MGT (m)	297±100	301±94
Echo: Mean IVMD	8±31	9±28
Echo: LVEF (%)	26±6	25±5
Echo: TDIs-I (ms)	86±38	81±39
Echo: SPWMD (ms)	112±51	106±45



## RethinQ – Ergebnisse & 1°EP



Nach 6 Monaten fand sich kein Unterschied bzgl. des Anteils von Patienten, deren O<sub>2</sub>-Aufnahme um 1ml/min\*kg gebessert war (1°EP)



## Fazit RethinQ:

- Patienten mit schmalem ( $<120-130\text{ms}$ ) QRS-Komplex profitieren nicht von CRT (bei den derzeit verfügbaren Echo-Indices der Dyssynchronie)





## Studien-UpDate 2009: Indikationen CRT

- Randomisierte Studien und Studien mit speziellen Aspekten der Indikation zur CRT:
- Was ist mit Patienten mit „schmalem“ Kammerkomplex?: RETHINQ
- Was ist mit Patienten mit „intermediärem“ Kammerkomplex (QRS: 120-150 ms)?: **DESIRE**
- Lässt sich bei Patienten mit „breitem“ Kammerkomplex die Responder-Rate durch Echo-indices erhöhen?: **PROSPECT**
- Was ist mit gering symptomatischen Patienten : REVERSE und MADIT-CRT
- Welche Rolle spielen ausgedehnte Infarkt Narben für CRT: Viability/Scar - Studien



# DESIRE

Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony

**Design:** Prospektiv, multizentrisch, nicht randomisiert

**EK:** NYHA III/IV trotz OMT<sub>3M</sub>, SR, LVEF≤40%, QRS<150ms, LVEDD≥27mm/m<sup>2</sup>

→ Einschluß in Studie

→ Echo: DES+ vs DES-

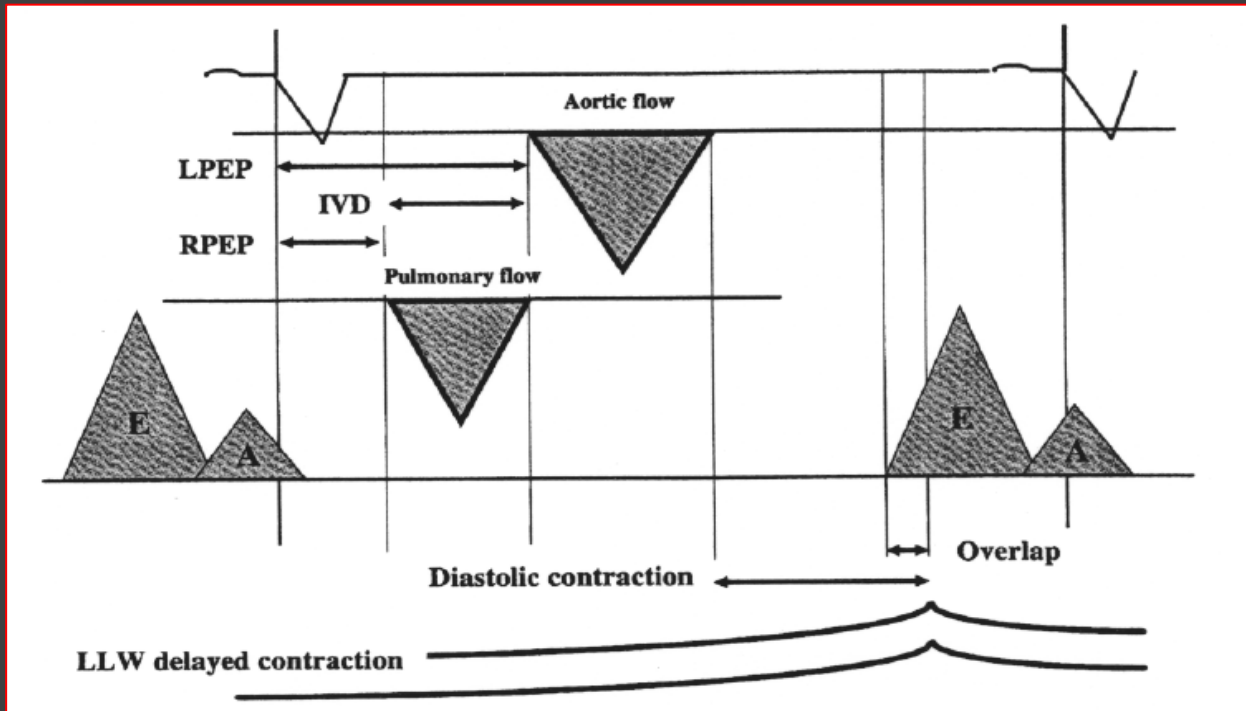
→ CRT-P Implantation

**1°EP:** Klassifizierender kombinierter EP @ 6 Monate: Tod, HF-Hospitalisation, NYHA-Klasse



# DESIRE

Echo: Desynchronisationskriterien (DES+):  $\geq 1$  Kriterium:



(1) LVFT/RR < 40% (AV); (2) IVMD > 40ms (InterVD); (3) LPEP > 140ms und/oder DLLWC > 50ms (IntraVD); ansonsten DES -

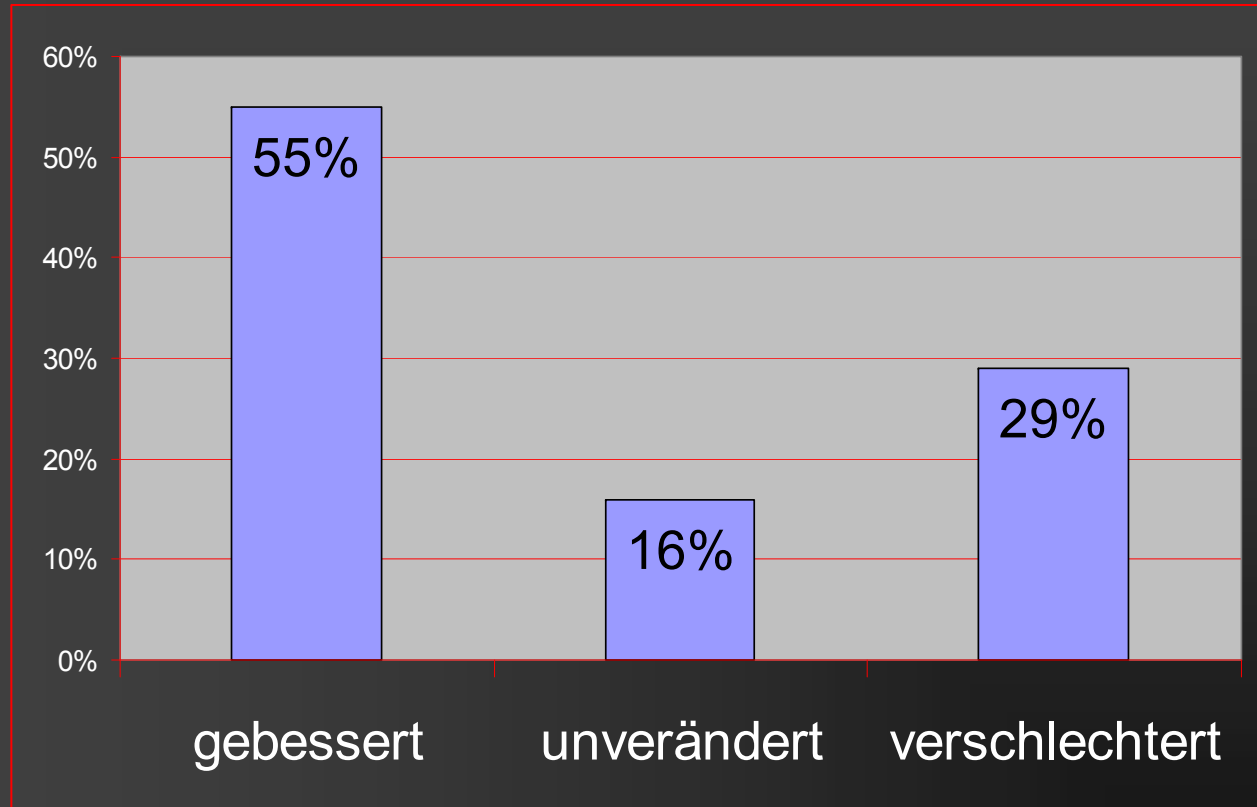


## DESIRE Baseline N=60

	DES+	DES-
Alter (Jahre)	62±15	67±11
Frauen (%)	29	10
NYHA III/IV (%)	85/15	94/6
Mean QRS (ms)	124±19	118±19
IDCM (%)	26	56*
6-MGT (m)	298±126	326±136
Echo: LVEDD (mm)	71±10	68±9
Echo: LVEF (%)	25±8	29±8*
Echo: LPEP (ms)	151±23	123±14*
Echo: DLLWC Overlap (ms)	-50±58	-80±112
Echo: Mean IVMD	33±24	13±13*



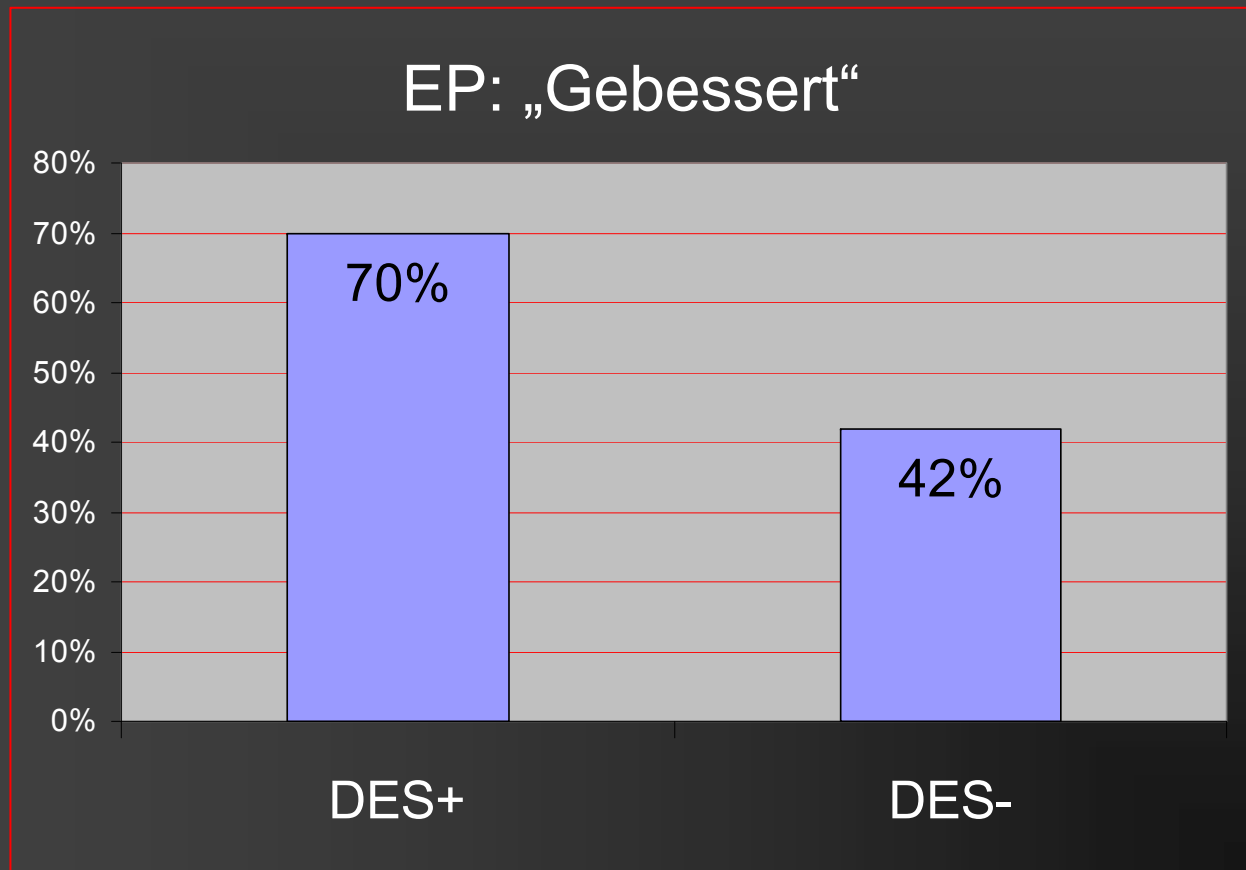
## DESIRE: Ergebnisse & 1° EP



60Pat., LV-Elektrode in 94% erfolgreich implantiert: 48% lateral, 25% posterolateral, 20% anterolateral, 5% posterior, 2% inferoapikal



## DESIRE: Ergebnisse & 1° EP



60 Pat.: DES +: 45% der Pat; davon 1DES +: 70%;  
2DES +: 33%; 3DES +: 7%



## Fazit DESIRE:

- Patienten mit Linksschenkelblock und QRS-Breite 120-150ms können im gleichen Ausmaß wie Patienten mit  $QRS > 150ms$  von einer CRT Therapie profitieren, wenn „simple“ echokardiographische Parameter der mechanischen Dyssynchronie vorliegen



## Studien-UpDate 2009: Indikationen CRT

- Randomisierte Studien und Studien mit speziellen Aspekten der Indikation zur CRT:
- Was ist mit Patienten mit „schmalem“ Kammerkomplex?: RETHINQ
- Was ist mit Patienten mit „intermediärem“ Kammerkomplex?: DESIRE
- Lässt sich bei Patienten mit „breitem“ Kammerkomplex die Responder-Rate durch Echo-Indices erhöhen?: PROSPECT
- Was ist mit gering symptomatischen Patienten : REVERSE und MADIT-CRT
- Welche Rolle spielen ausgedehnte Infarkt Narben für CRT: Viability/Scar - Studien





# PROSPECT

## Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy

**Design:** Prospektive multizentrische (53) nicht-randomisierte Studie bei Standardindikation für CRT

**EK:** LVEF  $\leq$  35%, OMT, NYHA III/IV, QRS  $\geq$  130ms

**EP1°:** (1) Klinisch kombinierter klassifizierender Endpunkt @ 6 Monate: Tod, Hospitalisation wegen HF-Ergebnisse, NYHA Klasse und Global Assessment Score

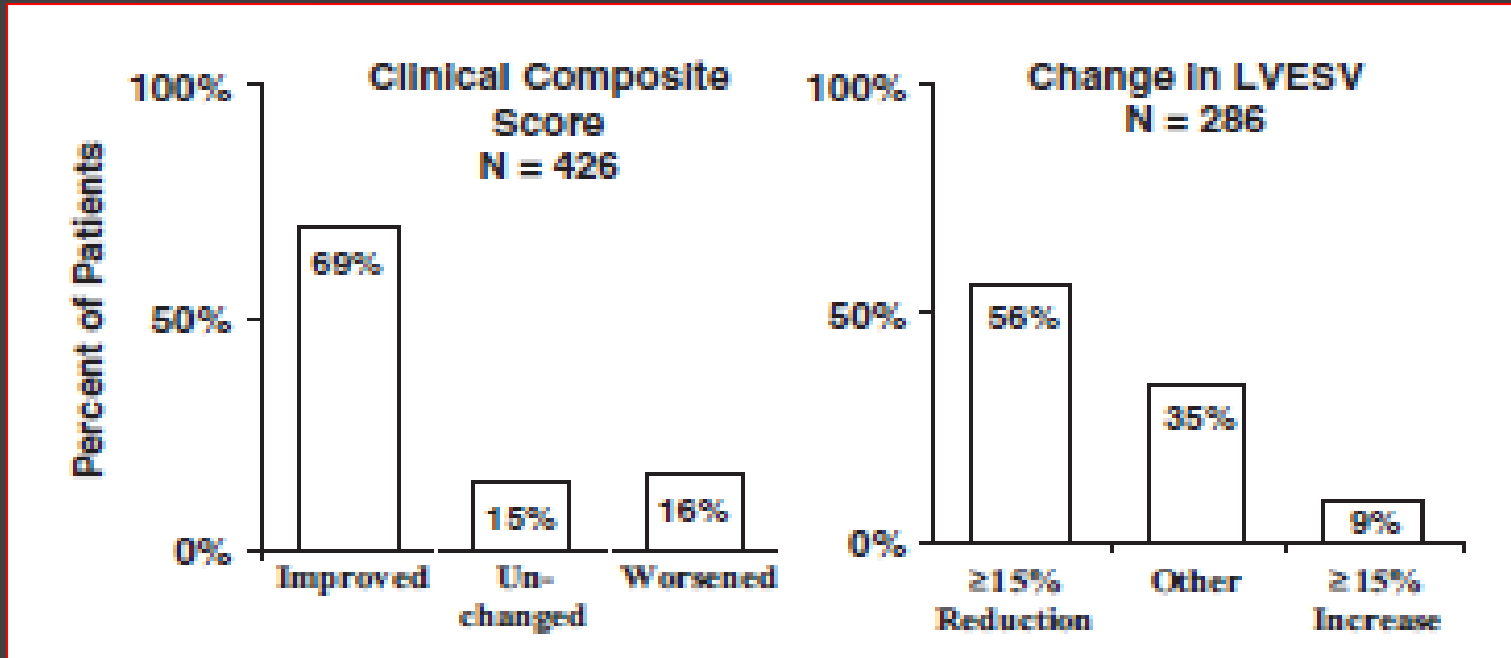
(2) Response der CRT bzgl. LV-Remodelling: Reduktion LVESV um mindestens 15%

Untersuchung zahlreicher (12) Echoparameter der kardialen Dyssynchronie im Hinblick auf Vorhersagewert bzgl. der beiden primären Endpunkte (Analyse der Echobefunde in 3 Core-Labs)



# PROSPECT – Ergebnisse & 1°EP

N=498 Pat., QRSm 163  $\pm$ 22 ms



Response CCS\*:

NIDCM: 75%

IDCM: 64%

Response LVESV\*:

NIDCM: 63%

IDCM: 50%



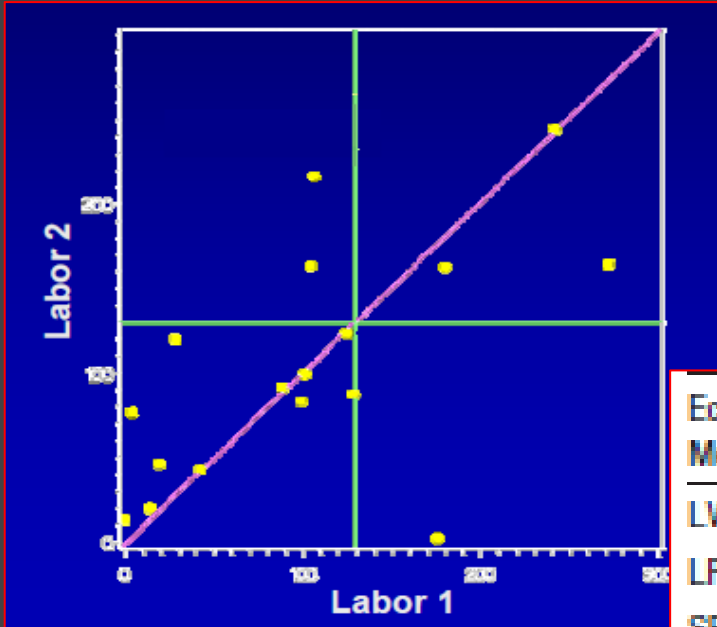
# PROSPECT

## Dyssynchronie Prädiktoren

Echo Type	Clinical composite score				
	Cut off	PPW(%)	P	Sens(%)	Spez(%)
M-Mode SPWMD	≥130ms	72	0,4	55	50
PW IVMD	≥40ms	74	0,05	55	56
PW LPEI	≥140ms	73	0,01	66	47
PW LVFT/RR	≤40%	78	0,02	36	77
M-Mode+PW LLWC	overlap	65	0,6	63	92
TDI Ts Lat-Sep	≥60ms	67	1	42	57
TDI Ts-SD	≥32ms	72	0,27	74	35
TDI PVD	≥110ms	69	0,42	68	39
TDI Ts onset basal	≥67ms	73	0,03	54	60
TDI+SRI DLC	≥2Segments	68	0,8	42	60



# PROSPECT - Ergebnisse



Echocardiographic Measure	Intraobserver CV, %	Interobserver CV, %	Interobserver $\kappa$ Coefficient*
LVESV	3.8	14.5	NA
LPEI	3.7	6.5	0.67
SPWMD	24.3	72.1	0.35
Ts-SD	11.4	33.7	0.15
Ts-peak (basal)	15.8	31.9	0.25

Core Echo Labs: Geringe Intraobserver Variabilität für LVESV und LPEI, moderate Variabilität für TDI Kriterien und hohe Variabilität für SPWMD; sehr hohe Interobserver Variabilität



## Fazit PROSPECT

- Die Responder-Rate der CRT bei Standardindikation, insbesondere bei Vorliegen von LSB und QRS Breite  $\geq 130\text{ms}$  (bei einer mittlere QRS Breite der Studien von  $\geq 160\text{ms}$ ) kann derzeit durch echokardiographische Dyssynchronie-Untersuchungen nicht weiter verbessert werden



## Studien-UpDate 2009: Indikationen CRT

- Randomisierte Studien und Studien mit speziellen Aspekten der Indikation zur CRT:
- Was ist mit Patienten mit „schmalem“ Kammerkomplex?: RETHINQ
- Was ist mit Patienten mit „intermediärem“ Kammerkomplex?: DESIRE
- Lässt sich bei Patienten mit „breitem“ Kammerkomplex die Responder-Rate durch Echo-Indices erhöhen?: PROSPECT
- Was ist mit gering symptomatischen Patienten : REVERSE und MADIT-CRT
- Welche Rolle spielen ausgedehnte Infarkt Narben für CRT: Viability/Scar - Studien



# REVERSE

## Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction

**Design:** multizentrisch (73), randomisiert, doppel-blind

**EK:** NYHA I (falls früher symptomatisch) oder NYHA II, SR, QRS  $\geq$  120ms, LVEF  $\leq$  40%, LVEDD  $\geq$  55mm, OMT

➡ CRT  $\pm$  D Implantation

➡ Randomisierung 2:1 CRT on : CRT off (Kontrolle)

**1° EP:** klassifizierender kombinierter klinischer Endpunkt mit „verschlechtert“ als Ergebniskriterium nach 12 Monaten

**2°EP:** Veränderungen des LVESVI nach 12 Monaten



# REVERSE: Baseline Data

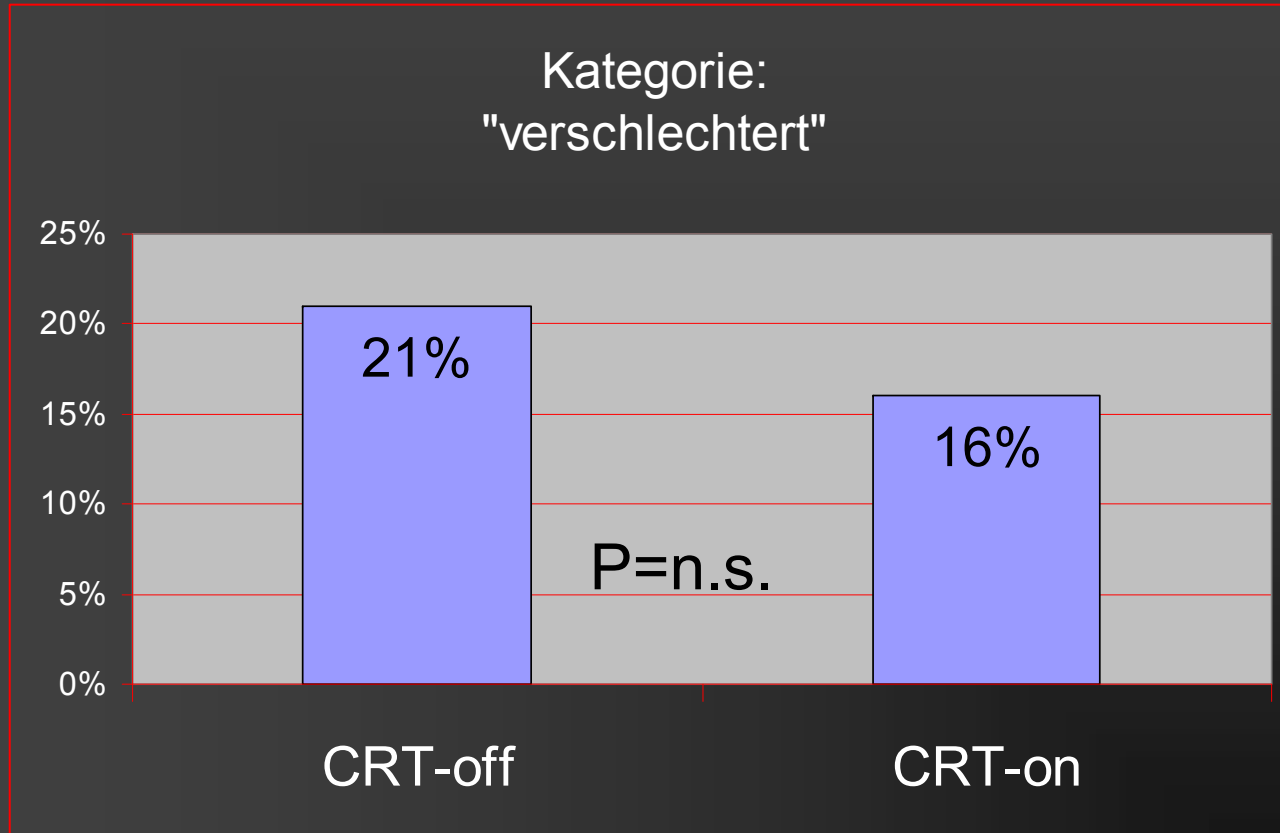
N=610

	CRT on	CRT off
Alter (Jahre)	62±12	63±11
Frauen (%)	20	22
NYHA I/II (%)	17/83	18/82
Mean QRS (ms)	154±24	153±21
IDCM (%)	51	56
6-MGT (m)	388±132	399±125
Echo: LVEDD (mm)	70±9	69±9
Echo: LVEF (%)	26±7	27±7
CRT-D (%)	85	82





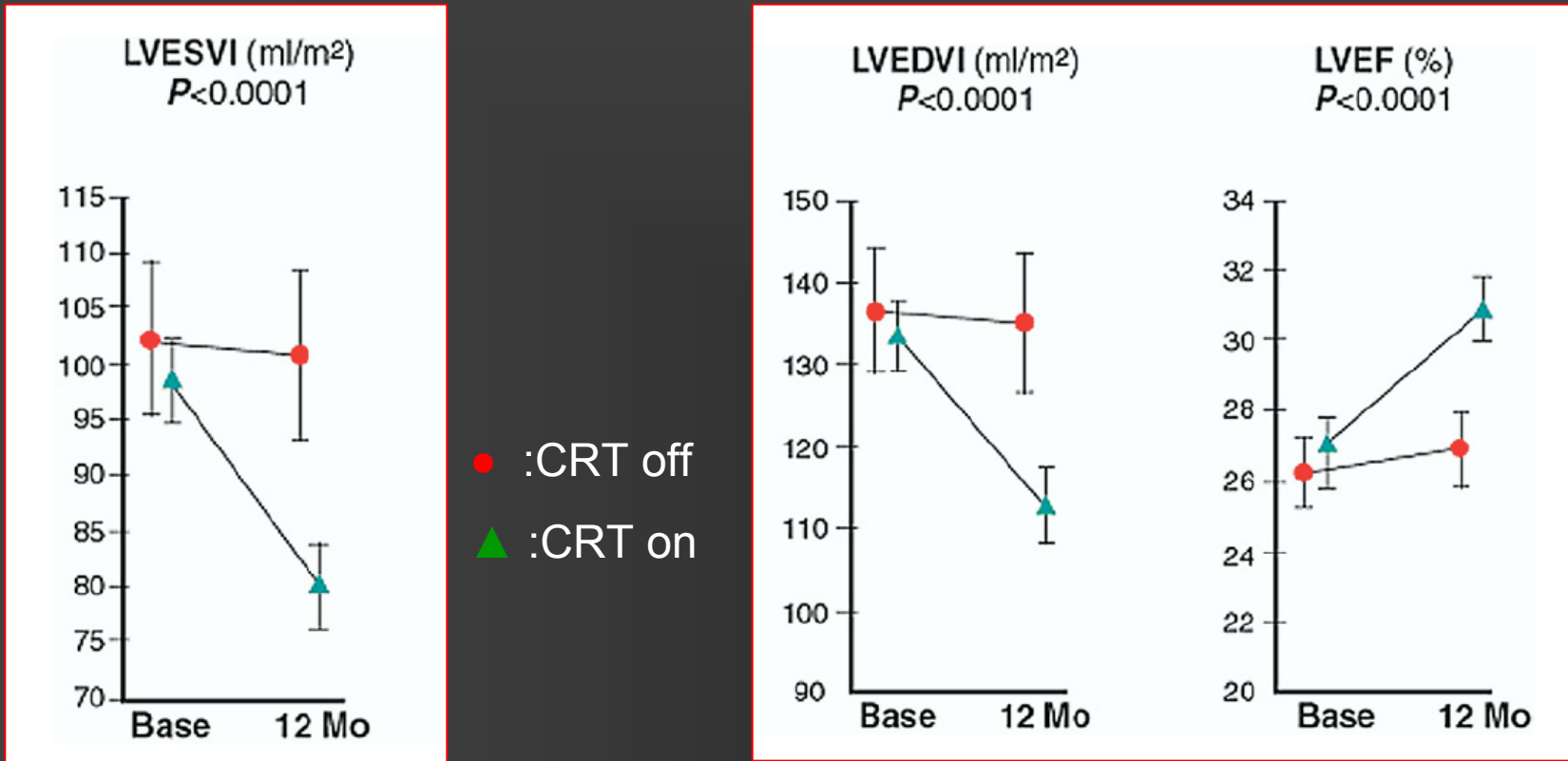
## REVERSE: Ergebnisse & 1°EP



Mortalität 1 Jahr: 2% ohne Unterschied CRT on vs off, 1-Jahres Implantationserfolgsrate: 97%, Komplikationsrate perioperativ 4%, @1 Jahr OP/CRT-System bedingt: 16% d. Patienten, 22% der Prozeduren



# REVERSE: Ergebnisse & 2°EP



Signifikante Verbesserung des LVESVI (Abnahme) um 18,4ml/m<sup>2</sup> in CRT on vs 1,3ml/m<sup>2</sup> in CRT off. LVESVI: Non-ischemic: -29,8ml/m<sup>2</sup>; Ischemic: -9,5ml/m<sup>2</sup>



## Fazit REVERSE

- CRT bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten zeigte nach einem Jahr keinen klinischen Benefit
- Linksventrikuläre Funktionsparameter mit prognostischer Relevanz wurden insgesamt, besonders aber bei Patienten mit NIDCM, von einer CRT signifikant günstiger verändert, ohne daß bei sehr geringer Gesamtmortalität und kurzer Nachbeobachtungszeit prognostische Effekte bereits nachweisbar waren



# MADIT-CRT

## Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy

**Design:** multizentrisch (110), prospektiv, randomisiert

**EK:** IDCM (NYHA I/II) oder NIDCM (NYHA II), SR,  
LVEF  $\leq$  30%, QRS-Dauer  $\geq$  130ms

→ Randomisierung 3:2 CRT-D: ICD

**1°EP:** Klinisch kombiniert Tod oder HF-Ereignis  
(Dekompensation mit Notwendigkeit einer  
ambulanten iv-Therapie oder stationären Therapie);  
Studie nach Erreichen der präspezifizierten „stopping  
boundaries“ beendet, mittleres FU 2,4 Jahre



# MADIT-CRT

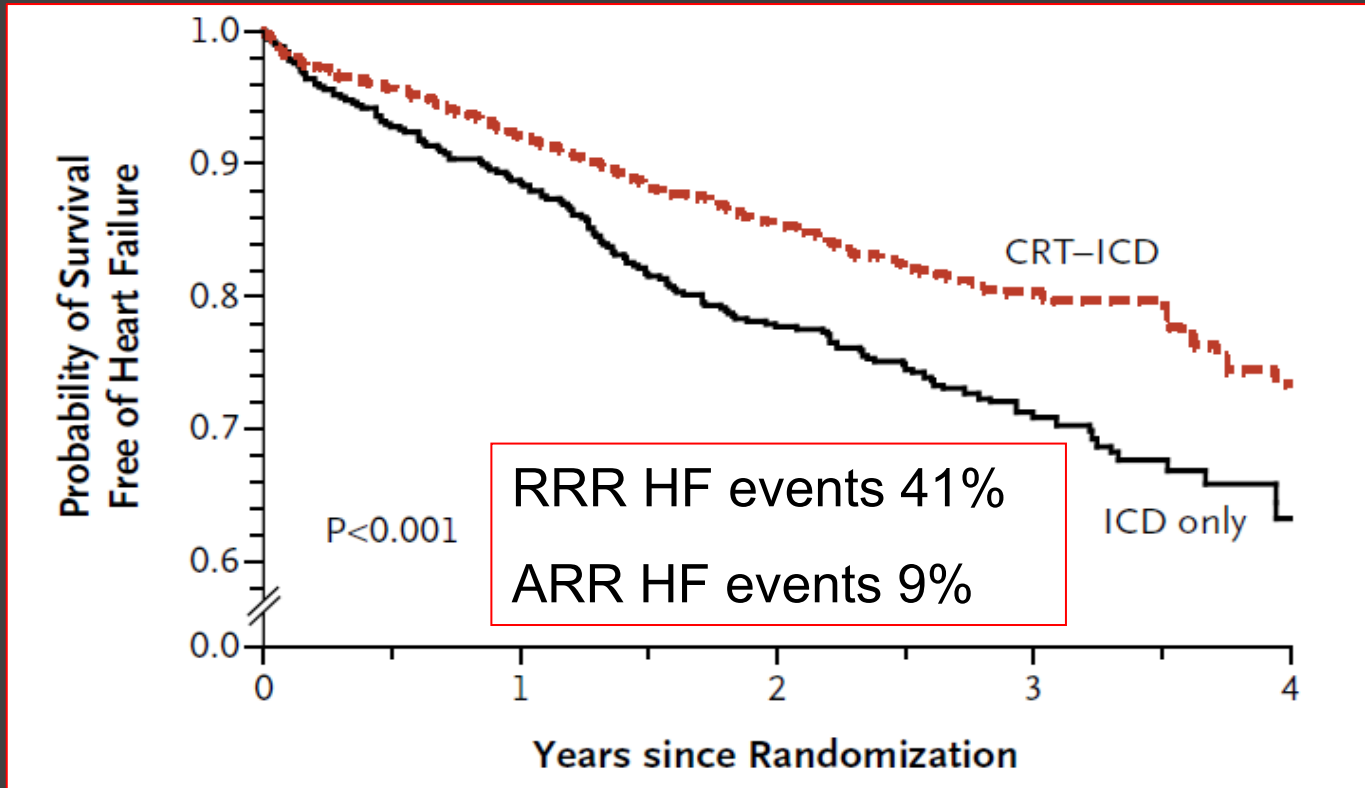
Baseline Data N=1820 Pt.

	CRT-ICD	ICD (control)
Alter (Jahre)	65±11	64±11
Frauen (%)	25	24
NYHA I/II (%)	14/86	16/84
QRS ≥ 150ms (%)	64	65
IDCM (%)	55	55
6-MGT (m)	359±107	363±108
Echo: LVEF (%)	24±5	24±5



# MADIT-CRT

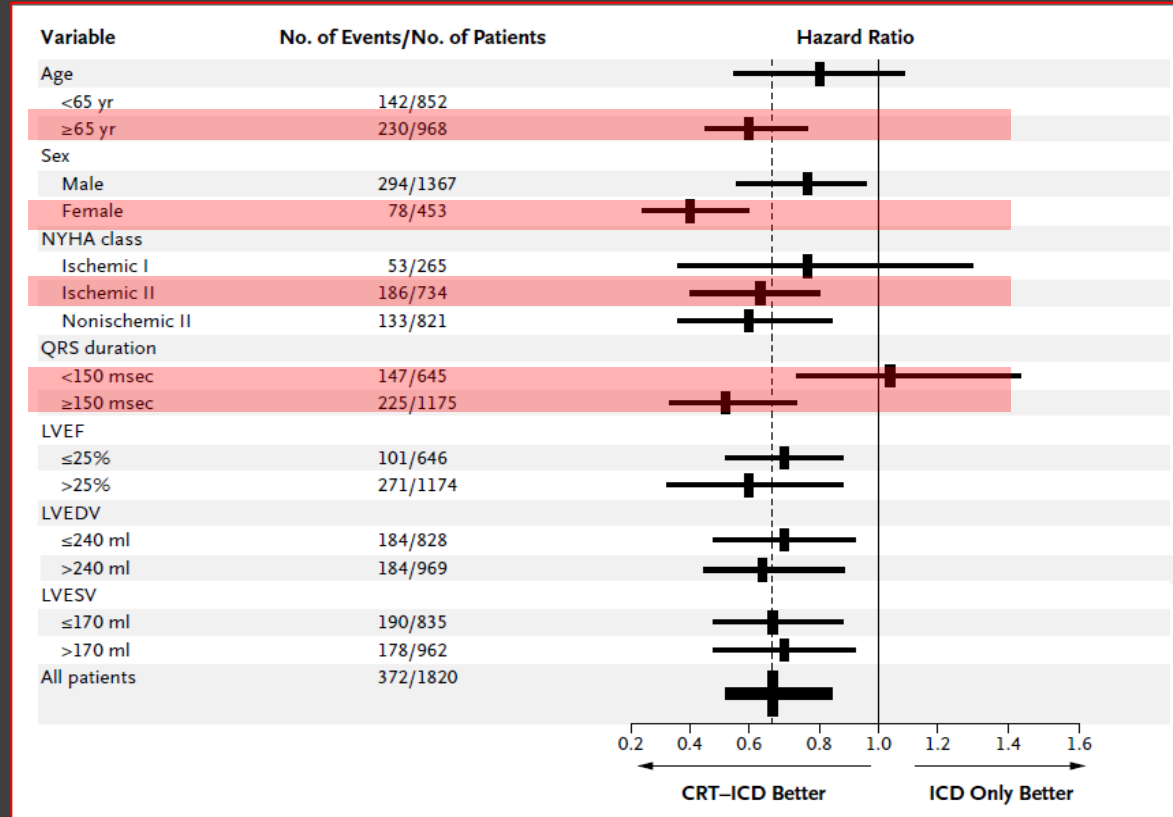
## Ergebnisse & 1°EP: Tod oder HF-Ereignis



1°EP wurde von 17,2% der Pt. in CRT-D und 25,3% der Pt. mit ICD erreicht (ARR 8,1%, RRR 34%, NNT 12); Mortalität gesamt 7% mit 6,8% in CRTD Gruppe und 7,3% in ICD Gruppe (n.s.); Jährliche Mortalität ca. 3%



## MADIT-CRT: Subgruppenanalysen



Insbesondere profitierten Frauen, ältere Pt. und Pt. mit QRS  $\geq$  150ms von der CRT, kein Unterschied zwischen ischämischer und nicht ischämischer Genese



## Fazit MADIT-CRT

- Asymptomatische oder wenig symptomatische Patienten mit einer prophylaktischen ICD Indikation zeigten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,4 Jahren eine signifikante Reduktion von Herzinsuffizienz-Ereignissen zugunsten einer CRTD Therapie im Vergleich zur ICD Therapie
- Die niedrige Gesamt-Mortalität der beobachteten Gruppe ergab mit 6,8% der CRTD und 7,3% der ICD Gruppe keinen signifikanten Unterschied
- Besonders profitierten Patienten mit QRS Breite  $\geq 150\text{ms}$





## Studien-UpDate 2009: Indikationen CRT

- Randomisierte Studien und Studien mit speziellen Aspekten der Indikation zur CRT:
- Was ist mit Patienten mit „schmalem“ Kammerkomplex?: RETHINQ
- Was ist mit Patienten mit „intermediärem“ Kammerkomplex?: DESIRE
- Lässt sich bei Patienten mit „breitem“ Kammerkomplex die Responder-rate durch Echo-indices erhöhen?: PROSPECT
- Was ist mit gering symptomatischen Patienten : REVERSE und MADIT-CRT
- Welche Rolle spielen ausgedehnte Infarkt Narben für CRT: Viability/Scar - Studien



## CRT & Infarkt narben (scar burden)

1.Autor	Pub. Jahr	Quelle	Design	N
Adelstein EC Pittsburgh	2007	Am Heart J	observational single center	50 IDCM
Ypenburg C Leiden	2007	Europ Heart J	observational single center	51 IDCM
Ypenburg C Leiden	2007	Am J Cardiol	observational single center	34 IDCM
Riedlbauchova L Cleveland	2009	J Cardiovasc Electrophysiol	observational single center	66 IDCM
Mele D Echo Study Group Italian Soc Echo	2009	J Am Soc Echocardiography	observational single center	71 IDCM



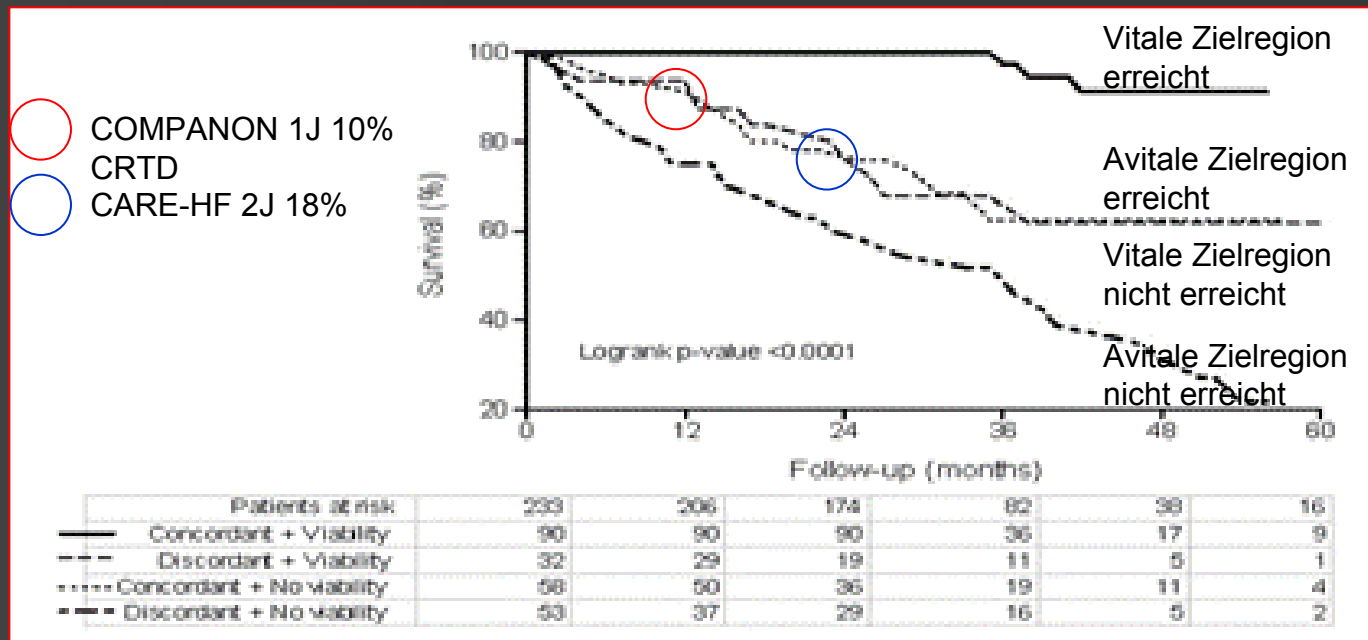
# CRT & Infarktnarben: Übersicht Ergebnisse

A	Scar-detection	1°EP	Ergebnis
A	TI-perfusion imaging	LVEF $\geq$ 15%(Echo) @ mean FU 12,5M	Global scar burden-, Scar burden near electrode,- Number segments score $>$ 4 korrelierten signifikant invers mit LVEF $\uparrow$
Y	TI-SPECT	Klinische Resp. NYHA&6MGT@6M	Viability&scar score: signifikante inverse Korrelation mit Responder
Y	Kontrast MRI	LVESV $\leq$ 10% @ 6 M	Scar score: signifikante inverse Korrelation mit LVESV $\downarrow$ ; Scar score $>$ 1,2: 0% Responder
R	PET	LVEF $\geq$ 5% (Echo) und NYHA $\geq$ 1@ 12M	Nur transmurale Narbe korrelierte signifikant invers mit Responder, nicht jedoch nicht-transmural & ischämische Areale
M	Echo	LVESV $\leq$ 10% @ 6 M	LV-lead von Narbe entfernt: 82%d.R.; 53%d.NR. 0,01 LV-lead nahe Narbe: 15%d.R; 29% d. NR. ns LV-lead über Narbe: 3%d.R.; 19% d.NR. 0,02 Korrelation der N scar segments mit R 0,001



## CRT & Infarktnarben

Observational study, N=262, IDCM, CRT-Indikation, mFU31M. Echo: Dyssynchronie & Lokalisation der späten LV-Aktivierung; Bestimmung Vitalität der Zielregion; 1° EP: Gesamtmortalität



Ergebnisse nach 4 Gruppen: (1) vitale LV-Zielregion erreicht, (2) vitale Zielregion nicht erreicht, (3) nicht vitale Zielregion erreicht; (4) nicht vitale Zielregion nicht erreicht



## Zusammenfassung

- Die Indikationsstellung zur CRT ist deutlich klarer, aber auch komplexer geworden
- Keine Erweiterung der Indikation für Patienten mit  $QRS \leq 120\text{ms}$
- Eine Indikationserweiterung bei Patienten mit IDCN/NIDCM,  $EF \leq 30\%$ , LSB und NYHA III/IV ist insbesondere für diejenigen mit zuvor stattgehabter kardialer Dekompensation (Stadium C Herzinsuffizienz) und  $QRS\text{-Breite} \geq 150\text{ms}$  zu erwarten
- Spezielle echokardiographische Verfahren zur Ermittlung der Dyssynchronie erscheinen bei Patienten mit  $QRS > 120\text{ms}$  bis  $< 150\text{ms}$  vor CRT zur Verbesserung der Responder-Rate erforderlich
- Nachweis und Ausmaß sowie Lokalisation von Myokardnarben gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Indikationsstellung zur CRT



## Fazit für die Praxis

- Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und QRS-Breite  $\geq 150\text{ms}$  sollten einer echokardiographischen Untersuchung zur Klärung der LVEF zugeführt werden
- Im Falle einer EF  $\leq 35\%$  stellt eine Resynchronisationstherapie (CRT) eine zusätzliche Therapiemöglichkeit dar, die das Ergebnis der medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung weiter verbessern kann



## Eigenes Vorgehen: Indikation CRT

Klinisch chronische Herzinsuffizienz bei NIDCM/IDCM ohne weitere Möglichkeit der LV-Funktionsverbesserung (z.B. ACB OP) mit OMT >3 Monate und LVEF  $\leq$  35% und LVEDD  $\geq$  55 bzw. 30mm/m<sup>2</sup> und LSB

→ NIDCM: QRS  $\geq$  150ms: CRT

→ QRS > 120  $\leq$  150ms und DES+ : CRT

→ IDCM: Evaluation: Ausdehnung und Lokalisation Myokardnarben (Echo, Angio, ggfs. MRT):

Narbe nicht in Zielregion LV oder nicht > 50% LV

QRS  $\geq$  150ms: CRT

QRS > 120  $\leq$  150ms und DES+ : CRT



## CRT-Responder: eigenen Daten

- Retrospektive Analyse, 50 konsekutive Patienten mit CRTD/P bis 06.2009
- 1 Patient verstorben (2%), alle übrigen leben mit FU  $\geq 6$  Monaten
- 10 Patienten wegen Aufrüstung vorbestehender SM/ICD-Systeme (3) oder fehlendem FU (7) von Responder-Analyse ausgeschlossen
- 40 Patienten mit komplettem klinischen FU inklusive 6MGT: Responder = Verbesserung des NYHA Stadiums und  $6MGT \uparrow \geq 10\%$  oder  $6MGT \geq 385m$  im FU





# CRT-Responder: eigene Daten (N=40)

- Mittleres Alter 67 Jahre
- Mittlere LVEF 24 %
- Anteil NIDCM 68%
  
- Responder-Rate: 79%
- $6MGT_{\text{mean}} \geq 6$  Monate: 394m



# Vielen Dank

