
Kardial resynkroniseringsterapi ved hjertesvikt – norske retningslinjer

RETNINGSLINJER

TORBJØRN HOLM

Torbjørn Holm (f. 1968) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse innen arytmi behandling og hjertesvikt, er overlege og sitter i arbeidsgruppen for arytmier i Norsk Cardiologisk Selskap.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

SVEIN FÆRESTRAND

Svein Færestrand (f. 1946) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse innen arytmi behandling, pacemaker og ICD-behandling, dr.med., er overlege, seksjonsleder og professor i kardiologi ved Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hjerteavdelingen
Haukeland universitetssykehus

ALF INGE LARSEN

Alf Inge Larsen (f. 1958) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse i kardial resynkroniseringsterapi og invasiv kardiologi, seksjonsoverlege, professor ved Universitetet i Bergen og nestleder i Norsk Cardiologisk Selskap.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kardiologisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

KARI BORGNY JØNLAND

Kari Borgny Jønland (f. 1964) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og overlege, med hovedarbeidsområde pacemakere/ICD-behandling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har deltatt på møte om CRT-implantasjonsteknikk i regi av Biotronik og mottatt kongresstøtte fra Sorin.

Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs hospital

LARS GULLESTAD

Lars Gullestad (f. 1951) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, professor og har vært formann i hjertesviktgruppen i Norsk Cardiologisk Selskap.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

KENNETH DICKSTEIN

Kenneth Dickstein (f. 1955) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse innen hjertesvikt, er overlege, seksjonsleder og professor i kardiologi, Universitetet i Bergen. Han har flere verv i European Society of Cardiology.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kardiologisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

ULF KÖPP

Ulf Köpp (f. 1968) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse innen elektrofysiologi, pacemaker- og ICD-behandling og koronar intervensjon, og er overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt støtte fra Biotronik/St. Jude Medical og Medtronic.

Kardiologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Sørlandet sykehus

PER ANTON SIRNES

Per Anton Sirnes (f. 1954) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og er avtalespesialist. Han er leder av Norsk Cardiologisk Selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt og medlem av European Society of Cardiology's Committee for Practice Guidelines. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.
Østlandske hjertesenter

PÅL M. TANDE

Pål M. Tande (f. 1962) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialkompetanse på pacemaker og ICD-behandling samt invasiv elektrofysiologi og kateterablasjoner, og er avdelingsoverlege og avdelingsleder. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.
Hjertemedisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

TORKEL STEEN

Torkel Steen (f. 1963) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med spesialutdanning i pacemakere og ICD-behandling, og er seksjonsleder. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsulentonorar og reisestøtte fra Sorin og St. Jude Medical og reisestøtte fra Biotronik, Diacor/Boston Scientific og Medtronic.
Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

ERIK KONGSGÅRD

Erik Kongsgård (f. 1955) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, med subspecialitet hjerterytmeforstyrrelser, er seksjonsoverlege og formann for Norsk Cardiologisk Selskaps arbeidsgruppe for arytmi behandling. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsulentonorar St. Jude Medical og forskningsstøtte fra Medtronic.
Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

BAKGRUNN

Norsk Cardiologisk Selskap (NCS) har gjennom arbeidsgruppene for hjertesvikt og hjerterytmeregulering og i samarbeid med alle sentere som tilbyr kardial resynkroniseringsbehandling (CRT), opprettet et utvalg med oppgave å utarbeide retningslinjer som bør gjelde for denne behandlingen i Norge.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Grunnlaget for retningslinjene er en gjennomgang av relevant litteratur, inkludert de siste europeiske og amerikanske retningslinjene, med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes kliniske erfaring innen feltet. Konsensus ble oppnådd etter tre arbeidsmøter.

RESULTATER

Utvalget anbefaler at pasienter med hjertesvikt i funksjonsklasse III-IV, med verifisert redusert ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$ og venstre grenblokk i EKG med QRS-bredde ≥ 120 ms eller intraventrikulær ledningsforstyrrelse med QRS-bredde ≥ 150 ms bør tilbys kardial resynkroniseringsbehandling for reduksjon av både mortalitet og morbiditet. Pasienter i funksjonsklasse II med sinusrytme bør også tilbys denne behandlingen for reduksjon av både mortalitet og morbiditet hvis de i tillegg til ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$ har venstre grenblokk i EKG med QRS-bredde ≥ 130 ms eller intraventrikulær ledningsforstyrrelse med QRS-bredde ≥ 150 ms. Behandlingsmåten bør vurderes for pasienter med hjertesvikt og behov for pacemaker hvis man forventer høy grad av ventrikkelpacing, og for pasienter med hjertesvikt og generelt breddeforøket QRS for reduksjon av morbiditet. Pasientene som får kardial resynkroniseringsbehandling bør følges ved senter med kompetanse innen denne behandlingen og ha hjemmemonitorering.

FORTOLKNING

Utvalget mener at disse nye norske retningslinjene bør implementeres ved alle sentre som behandler pasienter med hjertesvikt i Norge, og pasientene som oppfyller kriteriene for denne behandlingen bør henvises til et spesialisert senter.

Kronisk hjertesvikt er en alvorlig tilstand med høy dødelighet og med en forekomst på 1 – 3 % av befolkningen i den vestlige verden [\(1\)](#). Årlig vil ca. 2,5 % av befolkningen i 60-årsalderen rammes, og prevalensen stiger med økende alder. Sykelighet og dødelighet er høy tross moderne farmakologisk behandling med angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere)/angiotensinreseptorblokkere, betablokkere og aldosteronantagonister [\(1, 2\)](#). Hjertesvikt representerer også et stort økonomisk problem der den største kostnaden knyttet til behandlingen (ca. 50 – 55 %) er liggedøgn i sykehus [\(2, 3\)](#). Et delmål for ny behandling av denne voksende gruppen av pasienter vil derfor være å redusere antall innleggelse i sykehus.

Ca. 25 % av pasienter med moderat eller alvorlig hjertesvikt har venstre grenblokk med QRS-bredde > 120 ms (4). Ved alvorlig hjertesvikt vil grenblokk medføre at man får en asynkron bevegelse av ventrikkelkontraksjonen med ytterligere endret form og struktur av hjertet (remodulering) og betydelig forverret prognose (4). Flere multisenterstudier har vist at kardial resynkroniseringsbehandling (cardiac resynchronization therapy, CRT) bedrer venstre ventrikkel-funksjon, ejeksjonsfraksjon (LVEF), pasientens fysiske funksjonskapasitet, livskvalitet og reduserer dødelighet (5) – (10) (ramme 1).

RAMME 1

De viktigste kliniske og hemodynamiske effektene av kardial resynkroniseringsbehandling

Symptomer bedres

NYHA-funksjonsklasse bedres (0,5 – 0,8 poeng)

Arbeidstoleranse (6 MGT/maks VO₂) bedres 10 – 20 %

Livskvalitet bedres

Volum i venstre ventrikkel reduseres

Venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon bedres

Sykehusinnleggelse reduseres

Dødeligheten reduseres

Behandlingen er i tillegg kostnadseffektiv og reduserer antall liggedøgn i sykehus for pasienter med kronisk hjertesvikt og venstre grenblokk (3). Behandlingsformen fikk derfor ifølge retningslinjer fra både European Society of Cardiology (ESC) og de to amerikanske kardiologiske foreningene American Heart Association (AHA) og American College of Cardiology (ACC) allerede i 2005 klasse 1-indikasjon. Retningslinjene er fortløpende revidert, og i 2010 ga European Society of Cardiology denne behandlingen klasse 1-indikasjon også hos pasienter med mildere symptomer (NYHA-klasse II) (11). I Norge har implantasjonsraten vært lav. I 2012 var det 88 implantasjoner kardial resynkroniseringsbehandlings-implantasjoner/million innbyggere, mens det f.eks. i Danmark var 177 implantasjoner/million innbyggere (12). Vi mener det derfor er behov for norske retningslinjer og at dette kan bidra til at flere pasienter med hjertesvikt tilbys denne behandlingen.

Kardial resynkroniseringsbehandling

Resynkroniserende biventrikulær pacing ble introdusert i 1990-årene som behandling til pasienter med alvorlig hjertesvikt og venstre grenblokkmønster (13, 14). Et biventrikulært pacemakersystem resynkroniserer en asynkron venstre ventrikkel-kontraksjon grunnet intra- eller interventrikulær ledningsforstyrrelse og kalles kardial resynkroniseringsbehandling (CRT).

Denne behandlingen reverserer eller motvirker remoduleringsprosessen, øker fylningstiden av venstre ventrikkel, reduserer både mitralinsuffisiens, endediastolisk og endesystolisk volum samt bedrer ejeksjonsfraksjonen (15) – (19) (ramme 1). Mulig korreksjon av årsak til hjertesvikt og medikamentell optimalisering skal gjøres før implantasjon (ramme 2).

RAMME 2

Tiltak før eventuell implantasjon av kardial resynkroniseringsbehandling

Korriger underliggende årsak til hjertesvikt (myokardiskemi (PCI/ACB), klaffesykdom, rytmeforstyrrelser)

Korriger ikke-kardiale faktorer (anemi, hypo-/hypertyreose, glukosestoffsifte, nyresvikt)

Optimal medikamentell behandling (ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokker, betablokker og aldosteronantagonist)

Fjern ev. uheldige medikamenter (mange antiarytmika, ikke-steroider, antinflammatoriske midler)

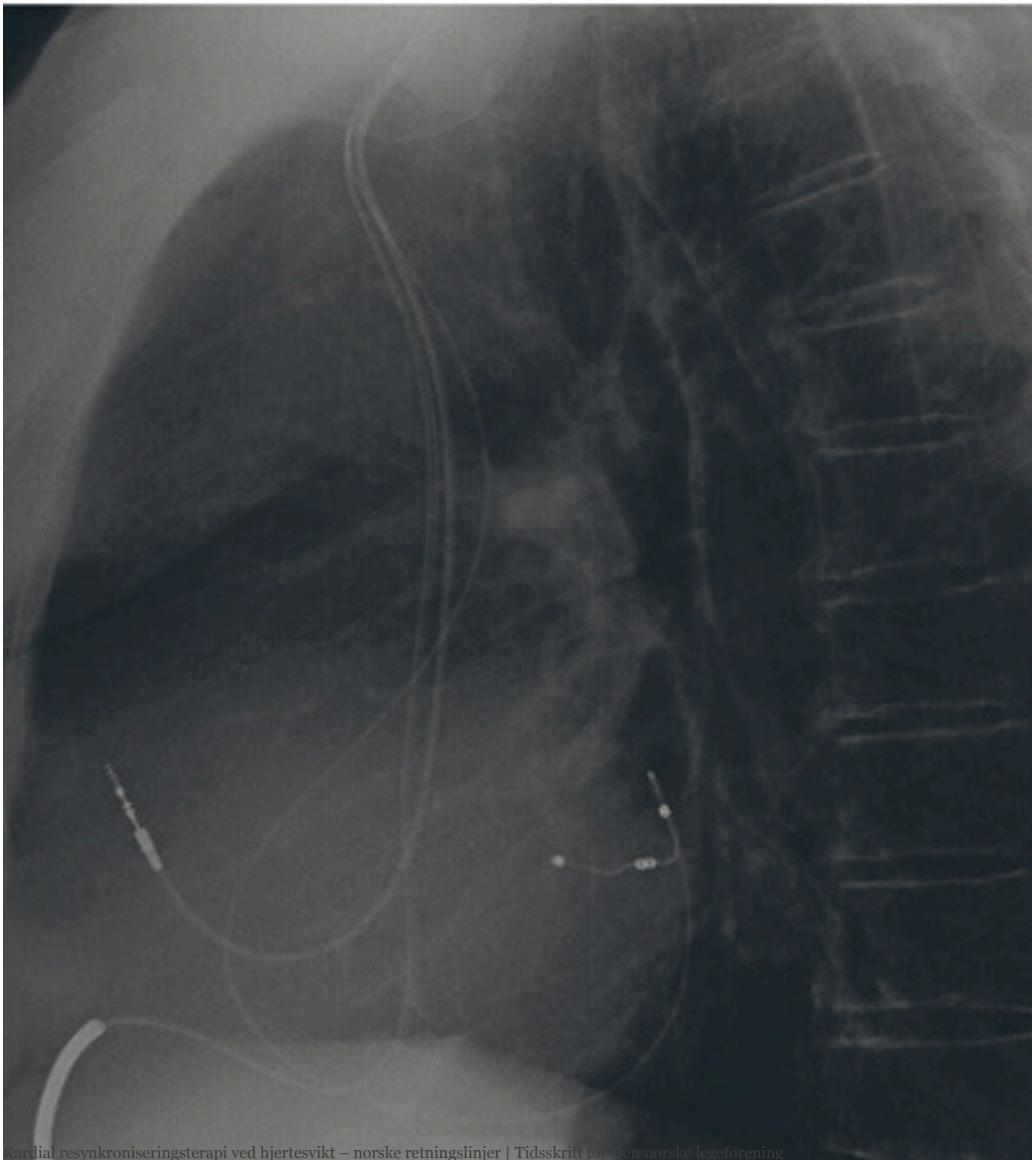
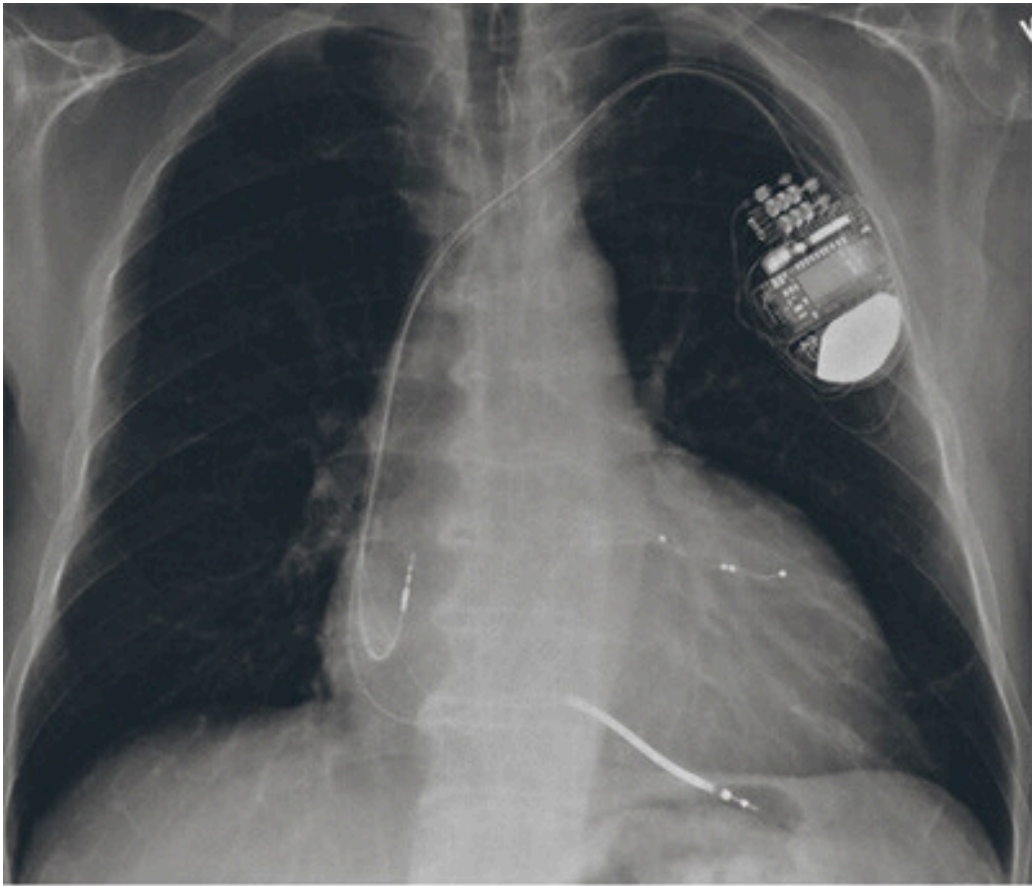
Er diett, saltinntak, røyk, og alkoholkonsum vurdert?

Vil pasienten ha nytte av fysisk trening, vektreduksjon og behandling for søvnapné?

Hvordan er pasientens etterlevelse med medikamentell og ikke-medikamentell behandling?

Er det gått lang nok tid for å vurdere medikamentell og ikke-medikamentell behandling?

Et system med kardial resynkroniseringsbehandling implanteres ved at en pacemakerledning plasseres via sinus coronarius i en koronarvene over laterale del av venstre ventrikkel og en ledning endokardialt apikalt eller i interventrikulærseptum i høyre ventrikkel (15, 16). Ved simultan stimulering fra høyre og venstre elektrode oppnår man mekanisk resynkronisering av venstre ventrikkel. Hos pasienter med sinusrytme implanteres en ledning til høyre atrium for sensing av egenrytme og for å synkronisere AV-overledningen med biventrikulær pacing for ytterligere å øke den hemodynamiske effekten. Ventriklene må stimuleres kontinuerlig av pacemakere simultant for å resynkronisere kontraksjonen og øke venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon. Ved alvorlige ventrikulære takyarytmier eller ved høy risiko for hjertestans kombineres pacemakersystem med innebygd kardioverter-defibrillator-funksjon (implantable cardioverter defibrillator, ICD), da kalt CRT-D (fig 1). Et biventrikulært pacemakersystem uten innebygd kardioverter-defibrillator-funksjon kalles CRT-P.





Figur 1 Røntgen thorax (front- og sidebilde) av pasient med hjertesvikt og atriobiventrikulært hjertestartersystem (CRT-D). Vi ser en ledning til høyre aurikkel, en til nær apeks av høyre ventrikkel og en ledning i en koronarvene over venstre ventrikkel

Implantasjonen foregår med pasienten i våken tilstand uten behov for generell anestesi og krever som regel kun ett liggedøgn i sykehus. Implantasjonen kan imidlertid være teknisk krevende, der den største utfordringen ligger i plasseringen av ledningen i en koronarvene. For optimal plassering kreves erfaring fra både operatør og senteret for kardial resynkroniseringsbehandling. Komplikasjonsraten ved kardial resynkroniseringsbehandlings-implantasjon er vesentlig høyere enn ved konvensjonelle pacemakere eller kardioverter-defibrillator-implantasjon med kun én ventrikkelektrode og eventuelt en atrieelektrode, men er som ved mange andre prosedyrer også betinget i operatørens kompetanse, erfaring og operasjonsvolum. De viktigste komplikasjonene er elektrodedislokasjon, opp mot 20 % av pasientene kan trenge replassering av ledning i løpet av en toårsperiode (19). Perioperative komplikasjoner som arytmi, perforasjon av ledning, lokale blødninger og infeksjon i pacemakerlommen er sjeldnere og ses hos 2 – 9 % (19). Den viktigste begrensningen ved kardial resynkroniseringsbehandling er imidlertid at nær 30 % av pasientene ikke får klinisk bedring. Studier har vist at det er multifaktorielle årsaker til manglende respons og at flere av årsakene kan korrigeres (20). Det er derfor vesentlig med adekvat pasientsleksjon, optimal plassering av ledning i koronarvene av erfaren operatør samt oppfølging etter implantasjon (21).

Kunnskapsgrunnlag

Disse retningslinjene bygger på den viten og erfaringer man sitter med i Norsk Cardiologisk Selskaps arbeidsgrupper for hjertesvikt og hjerterytmeregulering samt alle sentrene som tilbyr denne behandlingen i Norge. Utvalget har gjort en bred gjennomgang av vitenskapelig dokumentasjon, basert på forfatterens kjennskap til litteraturen på området samt gjennomgang av nye retningslinjer utgitt fra European Society of Cardiology 2010/2012 og Heart Failure Society of America/American Heart Association i 2012 (2, 11, 22). Det er ikke gjort vesentlige tilpasninger til norske forhold, men utvalget har forholdt seg til vitenskapelig dokumentasjon der de nye europeiske og amerikanske retningslinjene er blitt grundig gjennomgått, sammen med nye substudieanalyser.

Generelle betraktninger og metode

Vanligvis har man ved utarbeiding av retningslinjer lagt vekt på inklusjonskriterier i de tilgrunnliggende studiene og vært skeptisk til bruk av subgruppeanalyser når man velger ut pasienter til behandling, da det kan føre til at pasienter som kunne ha effekt av behandlingen ikke får den. Kardial resynkroniseringsbehandling er imidlertid forbundet med risiko for komplikasjoner og engangskostnaden er ikke ubetydelig, særlig ved kombinasjon med hjertestarter (CRT-D). I både europeiske og amerikanske retningslinjer anbefales det derfor å implantere på den/de subgrupper av pasientene som studiene har vist effekt hos ved subgruppeanalyser. Også forfatterne av disse norske retningslinjene rettferdiggjør avgjørelsen om å avvike fra tradisjonelle retningslinjer basert på inklusjonskriteriene i studieprotokollene. For eksempel ble pasienter i både New York Heart Association (NYHA)-funksjonsklasse I og klasse II inkludert i Madit-CRT-studien (23), men pasienter i NYHA-funksjonsklasse I omfattet kun 15 % av studiepopulasjonen, og mange av disse pasientene hadde tidligere hatt hjertesviktsymptomer. Basert på dette og tilsvarende funn i REVERSE-studien (7) ble det kun funnet indikasjon for kardial resynkroniseringsbehandling hos pasienter i funksjonsklasse II. I Madit-CRT-studien var $QRS \geq 130$ ms et inklusjonskriterium, men subgruppeanalyse viste at det bare var pasienter med $QRS \geq 150$ ms som hadde bedring av de primære endepunktene. Det samme fant man i REVERSE-studien, og dermed ble $QRS \geq 150$ ms uten rent venstre grenblokk anbefalt som indikasjon for kardial resynkroniseringsbehandling hos pasienter i funksjonsklasse II i de europeiske retningslinjene fra 2010 så vel som disse norske retningslinjene. Dette håper vi blir oppfattet som en mer realistisk måte å anvende forskningsdataene på i klinisk praksis. Arbeidsgruppen mener også at man på det nåværende tidspunkt kanskje må akseptere å fordele de økonomiske og fagpersonellmessige ressursene vi har til denne behandlingsmetoden på pasienter som i subgruppeanalyser har vist god effekt av behandlingen.

NYHA-funksjonsklasse III og IV

Effekten av kardial resynkroniseringsbehandling ble først demonstrert i 1996 i en serie pasienter med hjertesvikt i endestadiet (15). I flere påfølgende mindre studier evaluerte man hemodynamiske konsekvenser og effekt av ledningsplassering i koronarvene over venstre ventrikkel (16) – (19) før den første større randomiserte studien Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) ble publisert i 2001 (6) – (7). Denne studien inkluderte 67 pasienter med hjertesvikt og grenblokk med sinusrytme. Det var symptomatiske pasienter i NYHA-klasse III med venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon under 35 % og QRS-bredde over 150 ms. Gjennomsnittlig ejeksjonsfraksjon var 23 %, flesteparten (87 %) hadde venstre grenblokk og ca. 50 % hadde iskemisk kardiomyopati. Alle fikk implantert pacemakersystem uten innebygd kardioverter-defibrillator-funksjon (CRT-P), men bare halvparten fikk aktivert systemet i første omgang, og etter tre måneder var det overkryssing for

gruppene, slik at de som hadde aktivt system fikk slått det av. Designet var enkeltblindet, dvs. at forskerne, men ikke pasientene, visste hvilke pasienter som hadde aktivert behandling.

Resultatene viste at pasientene foretrakk aktivt system. Ved aktiv pacing var det en klar økning i funksjonsnivå, og antall sykehusinnleggelser ble redusert. En oppfølgingsstudie viste at pasientene fikk redusert venstre ventrikkels endediastoliske diameter og fikk ytterligere økt funksjonsnivå etter 12 måneders oppfølging med aktiv pacing (20). I denne studien er langtidsresultatene også vist å gjelde pasienter med atrieflimmer (20). Resultatene i denne relativt lille studien ble bekreftet i Multicenter InSynch randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)- studien, som var en stor dobbeltblindet randomisert studie som omfattet pasienter i NYHA III- og IV-klasse (5). 571 pasienter med både iskemisk og ikke-iskemisk kardiomyopati med ejeksjonsfraksjon under 35 % og QRS-bredde over 130 ms ble inkludert. Både livskvalitet og funksjonsnivå økte, men hovedbudskapet var en 40 % reduksjon av det kombinerte endepunktet død eller hospitalisering for hjertesvikt.

COMPANION (Comparison of medical therapy pacing and defibrillation in heart failure)-studien inkluderte 1 520 pasienter i NYHA-klasse III eller IV med QRS-bredde over 120 ms og ejeksjonsfraksjon under 35 % (8). Her ble pasientene randomisert i en 1-2-3-modell, der gruppe 1 fikk optimal medisinsk behandling, gruppe 2 kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) og gruppe 3 kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CTR-D). For begge behandlinger med kardial resynkronisering var det ingen annen indikasjon enn hjertesvikt per se. Allerede i MADIT-studien var det vist at en profylaktisk hjertestarter hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt og betydelig redusert venstre ventrikkle-ejeksjonsfraksjon på iskemisk grunnlag ga en klar overlevelsesgevinst (18). Så langt var imidlertid dette ikke vist hos pasienter med ikke-iskemisk kardiomyopati. Man fant at implantasjon både med og uten hjertestarter reduserte det primære endepunktet død eller hospitalisering for hjertesvikt med ca. 20 %.

I CARE HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure)-studien ønsket man å evaluere effekten av kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter på mortalitet (9). Pasienter med QRS-bredde 120 – 150 ms måtte ha tilleggssindikasjon med ekkokardiografisk påvist mekanisk dyssynkroni, dvs. forskjell i kontraksjonstidspunkt i de forskjellige delene av hjertet. Grenblokksmorfologi var derimot ikke omtalt. Man kunne altså ha både venstre og høyre grenblokk bare QRS-komplekset var vidt nok. Man fant en 36 % lavere mortalitet i intervensjonsgruppen, men studien ble stoppet prematurt av «data safety and monitoring board». Effekten gjaldt både i populasjonen med iskemisk og ikke-iskemisk kardiomyopati, og den vedvarte over tid (9).

QRS-bredde

QRS-bredde har utvilsomt betydning for respons på kardial resynkroniseringsbehandling. Jo bredere QRS-kompleks, jo bedre effekt. Indikasjon for behandlingsmetoden gis i retningslinjer fra både European Society of Cardiology og Heart Failure Society of America, sist oppdatert i publikasjoner 2012, pasienter i funksjonsklasse III og ambulatoriske pasienter i

funksjonsklasse IV med hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon under 35 % og QRS-bredde over 120 ms med venstre grenblokk 1A (2, 11, 22). Dette er basert på studiene ovenfor med hovedvekt på CARE HF og COMPANION-studien.

I de enkelte studiene ser man at effekten av kardial resynkroniseringsbehandling først er statistisk signifikant for pasienter med QRS-bredde over 150 ms. I MUSTIC var det et inklusjonskriterium. Basert på metaanalyser som inkluderte pasienter i NYHA klasse II, III og IV er det konkludert med at det er spesielt pasienter med QRS-bredde > 150 ms som har statistisk signifikant klinisk effekt av kardial resynkroniseringsbehandling (24). Beregnes relasjonen mellom QRS-bredden som kontinuerlig variabel og effekten på klinisk sammensatte endepunkt, viser data positiv effekt også for NYHA-klasse II pasienter fra QRS \geq 120 ms, men med økende effekt ved økende QRS-bredde (25). I arbeidsgruppen er det derfor enighet om at også pasienter med QRS \geq 120 ms og < 150 ms må vurderes for kardial resynkroniseringsbehandling, spesielt siden dette ofte er den siste behandlingsmuligheten for en stor del av disse pasientene i funksjonsklasse III og IV som har meget plagsomme symptomer og dårlig livskvalitet (tab 1). Ut fra vår kliniske erfaring vil mange pasienter i funksjonsklasse III og IV med QRS-bredde 120 – 150 ms, også uten venstre grenblokk, ha god klinisk effekt av behandlingen og må vurderes for kardial resynkroniseringsbehandling (tab 2). Denne metoden gjør det ofte også mulig å optimalisere betablokkerdosen hos pasienter der bradykardi har hindret dette, og det kan bidra til bedring av pasientenes symptomer.

Tabell 1

Anbefalinger for reduksjon av mortalitet og morbiditet hos pasienter med hjertesvikt i NYHA-funksjonsklasse III og ambulatorisk funksjonsklasse IV, dvs. ikke innlagt i sykehus siste måned

Anbefalinger	Pasientkarakteristikk
Kardial resynkroniseringsbehandling uten eller med hjertestarter (CRT-P/CRT-D) er anbefalt for reduksjon av både mortalitet og morbiditet	1 Venstre ventrikel-ejeksjonsfraksjon \leq 35 % og 2 Venstre grenblokk og QRS \geq 120ms
	eller Intraventrikulær ledningsforstyrrelse ¹ og QRS \geq 150ms
	og 3 Optimalt medisinsk behandlet
	og 4 Forventet overlevelse > 1 år
[i]	

[i] ¹ Intraventrikulær ledningsforstyrrelse: Ikke typisk venstre- eller høyre-grenblokk (EKG-avledning I,V1 og V6)

Tabell 2

Pasienter som kan vurderes for kardial resynkroniseringsbehandling, med hjertesvikt i NYHA-funksjonsklasse III og ambulatorisk funksjonsklasse IV (ikke innlagt i sykehus siste måned), for reduksjon av morbiditet

Anbefalinger	Pasientkarakteristikk
Kardial resynkroniseringsbehandling uten eller med hjertestarter (CRT-P/CRT-D) kan vurderes for reduksjon av morbiditet	1 Venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$
	og
	2 QRS ≥ 120 ms
	og
	3 Optimalt medisinsk behandlet
	og
	4 Forventet overlevelse > 1 år

QRS-morfologi

QRS-kompleksets morfologi har også betydning. I de fleste studiene er det ikke satt krav til QRS-morfologien, men i de studiene der man har sett på betydning av ulik type grenblokk, finner man best effekt av behandlingen ved venstre grenblokk, som også er den vanligste typen. Fordelingen av venstre grenblokk i de mest sentrale studiene er ulik. I MUSTIC hadde 87 % venstre grenblokk, i COMPANION ca. 70 % og i RAFT 70 % (7) – (8, 10). I MIRACLE og CARE HF var ikke dette nærmere spesifisert. Imidlertid vet man at pasienter med høyre grenblokk har dårligere prognose enn pasienter med venstre grenblokk etter kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D) (24, 26). Selv om det foreløpig ikke foreligger verken metaanalyser eller større randomiserte studier på kardial resynkroniseringsbehandling ved høyre grenblokk, har man så langt ikke funnet noen effekt av denne type implantasjon i det tilgjengelige publiserte materialet (25). Uttalt venstre ventrikkelsvikt og høyre grenblokk ved iskemisk og dilatert kardiomyopati er oftest uttrykk for dårlig høyre ventrikkelfunksjon med ledsagende betydelig trikuspidal insuffisiens. Vår erfaring er at disse pasientene ikke har klinisk effekt av kardial resynkroniseringsbehandling. Konsensus i arbeidsgruppen er derfor at man fortrinnsvis skal ha et venstre grenblokk eller intraventrikulær ledningsforstyrrelse for å vurderes for behandlingen. Det bemerkes at venstre grenblokk som kriterium spesifiseres tydeligere i de amerikanske retningslinjene fra 2012 enn i retningslinjene fra European Society of Cardiology (2, 11, 22).

Venstre ventrikkel-funksjon og etiologi for hjertesvikt

Selv om de fleste studiene inkluderer pasienter med ejeksjonsfraksjon under 35 %, viser subanalyser at de som faktisk var inkludert hadde mye dårligere ejeksjonsfraksjon enn inklusjonskriteriet tilsa. Man fant i REVERSE-studien ingen effekt av kardial resynkroniseringsbehandling på kombinerte endepunkter hos pasienter med kun moderat nedsatt venstre ventrikkel-funksjon og venstre grenblokk-mønster (ejeksjonsfraksjon $< 40\%$ og QRS > 120 ms) (7). Kardial resynkroniseringsbehandling skal derfor forbeholdes dem med betydelig redusert venstre ventrikkel-funksjon (ejeksjonsfraksjon \leq

35 %) og er i tråd med retningslinjer både fra European Society of Cardiology og American Heart Failure Association. Videre har studier vist best effekt hos pasienter med dilatert venstre ventrikkel, og særlig hos pasienter med dilatert kardiomyopati (2, 22). Pasienter med utbredt iskemisk skade og store arrområder har på den annen side mindre effekt av behandlingen (27). Ekkokardiografi eller MR inngår derfor i preoperative undersøkelser for å vurdere omfanget av myokardskade. Særlig er dette viktig ved iskemisk kardiomyopati, da man ikke kan forvente vesentlig respons hvis store deler av venstre ventrikkel kun består av arrområder uten kontraktile egenskaper.

Man har imidlertid så langt ikke overbevisende data fra randomiserte kontrollerte studier for at mekanisk dyssynkroni predikerer responsen ved kardial resynkroniseringsbehandling (28). Verken i de europeiske eller de amerikanske retningslinjene inngår derfor mekanisk dyssynkroni evaluert med ultralyd når man skal velge ut pasienter til behandlingen (2, 13). I ECHO-CRT-studien, der man forsøkte å se på pasienter med mekanisk dyssynkroni ved ultralyd og QRS < 120 ms, fant man økt antall hendelser hos dem som fikk kardial resynkroniseringsbehandling, og studien ble stoppet prematurlt (29). Dette understøtter ytterligere at mekanisk dyssynkroni vurdert med ultralyd ikke kan brukes som kriterium for utvelgelse av pasienter og at kun pasienter med grenblokk i EKG (QRS > 120 ms) bør vurderes for denne behandlingen.

Atrieflimmer

De store randomiserte studiene har nesten utelukkende inkludert pasienter med sinusrytme, og dokumentasjonen på effekten ved atrieflimmer er derfor sparsom. Kardial resynkroniseringsbehandling brukes imidlertid utbredt hos pasienter med atrieflimmer og hjertesvikt, f.eks. var det i European CRT Survey 15 % som hadde atrieflimmer (30). Dokumentasjonen er således basert på mindre observasjonsstudier og på subgruppeanalyse i studier på hjertesviktpasienter i funksjonsklasse III og IV (både med sinusrytme og atrieflimmer) (31) og metaanalyser, som konkluderer med en tilsvarende effekt ved atrieflimmer som ved sinusrytme (32). Man må forsikre seg om at pasienten er i biventrikulær pacing-rytme minst 93 % av tiden, helst 100 %, og ablasjon av AV-knuten kan derfor være nødvendig for å oppnå adekvat pacing hos disse pasientene (33).

Oppsummering

Ved implantasjonssenteret foretas en individuell vurdering av hver enkelt pasient der pasientens NYHA-klasse, venstre ventrikkels dimensjon og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, QRS-bredde, grenblokksmorfologi og komorbiditet tas med i betraktning. Dilatasjon av venstre ventrikkel er ikke et obligat kriterium for kardial resynkroniseringsbehandling, men den gunstige og remodelerende effekten er best dokumentert for store ventrikler, spesielt i fravær av utbredt iskemisk skade/arr. Pasienter med isolert høyre grenblokk har generelt liten effekt av kardial resynkroniseringsbehandling, og metoden bør forbeholdes pasienter som ikke har høyre grenblokk. For å få utbytte hos pasienter med atrieflimmer må man etter implantasjonen oppnå pacing > 93 % av tiden. Dette kan oppnås enten med medikamentell senkning av hjertefrekvens, men ofte er det nødvendig å gjøre ablasjon av AV-knuten.

Dokumentasjonen for effekt av kardial resynkroniseringsbehandling ved atrieflimmer er svakere enn ved sinusrytme, men kunnskapsgrunnlaget peker på større positiv effekt ved økende QRS-bredde. De fleste pasienter med indikasjon for kardial resynkroniseringsbehandling vil også ha indikasjon for primærprofylaktisk innebygd kardioverter-defibrillator hvis forventet overlevelse er > 1 år. Dette må derfor tas i mente ved den individuelle vurdering av hver enkelt pasient.

NYHA-funksjonsklasse II og hjertesvikt

I de siste årene er det gjennomført tre store randomiserte studier hos pasienter med hjertesvikt og mildere symptomer (NYHA-gruppe I og II): REVERSE, MADIT-CRT og RAFT. I REVERSE ble pasientene randomisert til optimal medikamentell behandling (CRT-OFF) eller kardial resynkroniseringsbehandling med/uten innebygd kardioverter-defibrillator-funksjon (CRT-P/CRT-D-ON) og i MADIT-CRT-studien til innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) eller kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D). Basert på subgruppeanalyser konkluderes det i retningslinjene fra European Society of Cardiology med at optimalt medikamentelt behandlede hjertesviktpasienter i NYHA-funksjonsklasse II med QRS \geq 150 ms, venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon \leq 35 % og sinusrytme har en klasse I-indikasjon for fortrinnsvis kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D) for å redusere morbiditet og hindre progresjon av hjertesvikten (11).

Pasienter i NYHA-funksjonsklasse I utgjorde bare henholdsvis 18 % og 15 % i MADIT-CRT-studien og REVERSE-studien, og datagrunnlaget for å anbefale kardial resynkroniseringsbehandling til disse ble derfor oppfattet som for svakt (7, 11, 16). Dessuten viste subgruppeanalyse i MADIT-CRT-studien at behandlingen ikke hadde effekt på kombinert total mortalitet og hjertesvikthendelser for disse pasientene, og i REVERSE-studien så man samme trenden for disse pasientene sammenliknet med dem i NYHA-funksjonsklasse II. I REVERSE-studien skulle pasientene også ha dilatert venstre ventrikkel (LVEDD \geq 5,5 cm), men dette er utelatt i både europeiske og amerikanske retningslinjer, trolig fordi dette ikke var et krav i MADIT-CRT-studien. I MADIT-CRT-studien fikk alle pasientene som ble randomisert til kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D), og i REVERSE-studien fikk 85 % av de randomiserte dette, mens resten fikk implantasjon uten hjertestarter (CRT-P). Basert på at få pasienter i studiene fikk implantasjonen uten hjertestarter, anbefales behandlingen med hjertestarter (CRT-D) fremfor uten (CRT-P) hos pasienter i NYHA-funksjonsklasse II. For denne gruppen er en bedring av prognose like viktig som bedring av symptomer.

RAFT-studien som ble publisert etter at retningslinjene fra European Society of Cardiology fra 2010 kom, inkluderte pasienter i NYHA-funksjonsklasse II og III etter optimal medikamentell hjertesviktbehandling, QRS \geq 120 ms eller pacet QRS \geq 200 ms, venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon \leq 30 %, dilatert venstre

ventrikkel ≥ 60 mm, sinusrytme eller kronisk atrieflimmer/flutter med hvile ventrikkelfrekvens ≤ 60 slag/min og ventrikkelfrekvens ≤ 90 slag/min under seks minutters gangtest, eller planlagt ablasjon av AV-knute (10, 11).

Pasientene ble randomisert til innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) eller kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D). RAFT-studien har fem år oppfølgingstid, som er lenger enn de andre studiene, og viser at kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D) versus innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) hos pasienter i funksjonsklasse II førte til 29 % reduksjon av total mortalitet, og det kombinerte endepunktet innleggelse for hjertesvikt og total mortalitet ble redusert med 27 %. RAFT-studien viser altså for første gang at kardial resynkroniseringsbehandling kombinert med hjertestarter (CRT-D) bedrer overlevelsen utover det innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) yter hos pasienter i NYHA-klasse II som allerede har indikasjon for primærprofylaktisk innebygd kardioverter-defibrillator, og effekten var den samme hos pasienter i NYHA-funksjonsklasse II og III (10).

Det er tvilsomt om det blir gjort sammenliknende studier av effekten av kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) versus med hjertestarter (CRT-D) i denne pasientpopulasjonen, som jo oftest allerede har en indikasjon for primærprofylaktisk innebygd kardioverter-defibrillator som gjør det etisk vanskelig å utføre kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P). Ut ifra de tunge og entydige dataene i tre store randomiserte studier bør man støtte retningslinjene fra European Society of Cardiology fra 2012 (2) som anbefaler kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) fremfor uten hjertestarter (CRT-P) hos pasientene i NYHA-funksjonsklasse II som er optimal medisinsk behandlet, og med venstre grenblokk, QRS ≥ 130 ms, venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon ≤ 30 % og sinusrytme (klasse I), og ved ikke-venstre grenblokk med QRS ≥ 150 ms (klasse IIa) (tab 3).

Tabell 3

Anbefalinger for pasienter med hjertesvikt i NYHA-funksjonsklasse II

Anbefalinger	Pasientkarakteristikk
Kardial resynkroniseringsbehandling uten eller med hjertestarter (CRT-P/CRT-D) er anbefalt for reduksjon av både mortalitet og morbiditet (primært med hjertestarter, CRT-D)	1 Venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon ≤ 35 % og
	2 Sinusrytme og
	3 Venstre grenblokk og QRS ≥ 130 ms eller Intraventrikulær ledningsforstyrrelse ¹ og QRS ≥ 150 ms og
	4 Optimalt medisinsk behandlet og
	5 Forventet overlevelse > 1år
[i]	

Hjertesvikt og konvensjonell pacemakerindikasjon

Bruk av konvensjonell pacemaker, med pacing i høyre ventrikkel, gir unormal aktivering og dyssynkroni som likner det man ser ved nativt venstre grenblokk. Flere studier har vist at høy grad av høyre ventrikkel-pacing er assosiert med økt grad av hjertesvikt (34) – (35).

Det foreligger flere små studier på oppgradering til biventrikulær pacing hos pasienter som er overveiende ventrikkelpacet (80 – 100 %) og utvikler svikt (36, 37). I flere av studiene har man sammenliknet effekten av oppgradering til kardial resynkroniseringsbehandling hos disse pasientene med pasienter som har fått denne type behandling på indikasjon etablert hjertesvikt (38) – (41). Studien viser nokså entydig at oppgradering har samme kliniske effekter som kardial resynkroniseringsbehandling på sviktindikasjon. I Foleys studie ble pasientene fulgt i over to år, og overlevelseskurvene fulgte da kurvene til dem som fikk kardial resynkroniseringsbehandling i CARE-HF-studien (9, 41).

For pasienter med konvensjonell pacemaker og høy grad av ventrikkelpacing som utvikler svikt, bør derfor oppgradering til kardial resynkroniseringsbehandling vurderes.

Pacemaker etter bradykardi

Det foreligger to mindre studier og en nylig publisert større studie der man har sett på effekten av hhv. høyre ventrikkel-pacing og kardial resynkroniseringsbehandling hos pasienter med indikasjon for ventrikkelpacing (AV-blokk) og redusert ejeksjonsfraksjon. I de to mindre studiene fikk alle pasientene implantert biventrikulær pacemaker, og de ble randomisert til høyre ventrikkelpacing eller biventrikulær pacing i tre måneders perioder (42). I begge studiene fant man signifikant bedring av ejeksjonsfraksjonen ved biventrikulær pacing sammenliknet med høyre ventrikkelpacing. I Block-HF-studien ble nær 700 pasienter med behov for pacemaker randomisert til enten konvensjonell høyre ventrikkel pacing eller kardial resynkroniseringsbehandling. Hos dem med kun lett redusert venstre ventrikkelfunksjon (EF < 45 %) er dette den første store studien som viser en klar bedring av prognose, inkludert mortalitet, hos dem som får biventrikulær pacing sammenliknet med høyre ventrikkel-pacing (43).

Det foreligger også data på biventrikulær versus høyre ventrikkel-pacing ved bradykardiindikasjon og normal venstre ventrikkel-funksjon. I PACE-studien fikk 177 pasienter med bradykardiindikasjon biventrikulær pacemaker, de ble så randomisert til høyre ventrikkel-pacing eller biventrikulær pacing (44). Her fant man signifikant fall i ejeksjonsfraksjonen i gruppen som ble pacet i høyre ventrikkel, men ingen endring ved biventrikulær pacing. Toårsresultater på samme populasjon viser at fallet i ejeksjonsfraksjon progredierte, fra

gjennomsnittlig 61 % ved utgangspunktet til 55 % etter ett år og 53 % etter to år (44). Etter to år angis at 17 % av pasientene hadde fall i ejeksjonsfraksjon til under 45 %, mens dem som ble biventrikulær pacet holdt seg stabile (45).

Ved redusert venstre ventrikkelfunksjon og behov for ventrikkelpacing pga. AV-blokk ser det altså ut til å være fordelaktig med biventrikulær pacing. Med bevart venstre ventrikkelfunksjon vil noen utvikle hjertesvikt med tiden, og biventrikulær pacing kan sannsynligvis forebygge dette.

Ved implantasjon av pacemaker kan man da velge mellom to ulike strategier.

- Implantere vanlig pacemaker med ledning til høyre ventrikkel og så følge pasienten klinisk og ekkokardiografisk med tanke på sviktutvikling
- Implantere biventrikulær pacemaker initialt

Alternativ 2 vil innebære lengre operativ prosedyre og høyere komplikasjonsrate. Implantasjon av biventrikulært system krever også mer trent personell.

Alternativ 1 kan innebære behov for to operative prosedyrer hos pasientene som utvikler svikt, og data fra REPLACE-registret viser at komplikasjonsraten ved oppgradering er betydelig høyere enn ved initial implantasjon (46).

Oppsummering

Ut fra foreliggende data synes det ikke riktig å anbefale implantasjon av biventrikulær pacemaker initialt ved bradykardiindikasjon og normal venstre ventrikkelfunksjon. Det synes likevel rimelig å vurdere biventrikulær pacing ved redusert venstre ventrikkelfunksjon og hjertesvikt. Dette er i tråd med retningslinjer fra European Society of Cardiology 2010 (11). Dette må vurderes individuelt ut fra forventet behov for ventrikkelpacing, pasientens funksjonsnivå, alder og komorbiditet (tab 4). Som en konsekvens av dette bør det alltid vurderes ekkokardiografiundersøkelse før planlagt implantasjon av pacemaker og ved planlagte skifter/reoperasjoner hos pasienter med eksisterende pacemaker.

Tabell 4

Anbefalinger for pasienter med behov for konvensjonell pacemaker

Anbefalinger	Pasientkarakteristikk
Vurdere kardial resynkroniseringsbehandling uten eller med hjertestarter (CRT-P/CRT-D), eller oppgradering til kardial resynkroniseringsbehandling fra konvensjonell pacemaker	1 NYHA-funksjonsklasse II-IV
	og
	2 Venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$
	og
	3 Forventet høy grad av ventrikkelpacing
	eller
	Forverring av hjertesvikt under høyre ventrikkelpacing
	og
4 Optimalt medisinsk behandlet	
og	
5 Forventet overlevelse > 1år	

Valg av generatorsystem

Det foreligger få direkte sammenlikninger mellom effekten av kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) versus med hjertestarter (CRT-D). I COMPANION-studien ble pasientene randomisert til kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P), kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) eller optimal medisinsk behandling (8). Studien var imidlertid styrkeberegnet for å vurdere effekten av kardial resynkroniseringsbehandling og ikke direkte sammenlikning av de to variantene. Begge disse strategiene reduserte forekomsten av det primære endepunkt (dødelighet og hospitalisering for hjertesvikt) med henholdsvis 35 % (CTR-P) og 40 % (CTR-D) (begge med $p < 0,001$) sammenliknet med medisinsk behandling. For dødelighet alene ble dette redusert med 24 % med kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) ($p = 0,059$) og 36 % med kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) ($p = 0,003$). I CARE-HF, der kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) ble testet, fant man en signifikant effekt ikke bare på totaldødelighet, men også plutselig død i sammenliknet med medisinsk behandling. Dette tyder på at kardial resynkroniseringsbehandling har en spesifikk antiarytmisk effekt alene (9). Selv om COMPANION-studien viste en tilsynelatende bedre effekt ved implantasjon med hjertestarter (CRT-D) enn uten (CRT-P), hadde behandlingsmetoden med hjertestarter en noe høyere apparatrelatert komplikasjonsrisiko (8). Fordelen ved kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) sammenliknet med uten hjertestarter (CRT-P) hos pasienter i funksjonsklasse III er derfor fortsatt usikker. RAFT-studien viste imidlertid at kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter mot innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) hos pasienter i funksjonsklasse II førte til 29 % reduksjon av total mortalitet, og de kombinerte endepunktene innleggelse for hjertesvikt og total mortalitet ble redusert med 27 % (10).

RAFT-studien viste altså for første gang at kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) bedrer overlevelsen utover innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) alene hos pasienter i NYHA-klasse II som allerede har indikasjon for primærprofylaktisk innebygd kardioverter-defibrillator (10). Ut ifra disse dataene bør man støtte implantasjon av kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) fremfor uten (CRT-P) hos pasientene i NYHA-funksjonsklasse II tross optimal medisinsk behandling og med øvrig indikasjon for kardial resynkroniseringsbehandling.

Arbeidsgruppen mener derfor at pasienter som vurderes for kardial resynkroniseringsbehandling bør henvises til et spesialisert senter (CRT-senter). Her må man gjøre en individuell vurdering av hver pasient der etiologi, symptomer, arytmitendens og ikke minst komorbiditet er vesentlig for valg av generatorsystem. Generelt kan man si at kardial resynkroniseringsbehandling med hjertestarter (CRT-D) i hovedsak bør tilbys de pasientene som for øvrig oppfyller kriteriene for innebygd kardioverter-defibrillator (ICD) og som har stor sannsynlighet for plutselig død, da særlig pasienter med iskemisk hjertesvikt. Den bør særlig tilbys pasienter i NYHA-klasse II med primærprofylaktisk indikasjon for innebygd kardioverter-defibrillator. Kardial resynkroniseringsbehandling uten hjertestarter (CRT-P) bør vurderes særlig hos pasienter med dilatert kardiomyopati, uten påvist ventrikulær arytmi. Behandlingsformen bør også vurderes spesielt hos de med komorbiditet av betydning for forventet livslengde.

Oppfølging av pasienter

Hjertesvikt er et komplekst syndrom. Pasientene bør følges regelmessig med henblikk på symptomer og optimalisering av den medikamentelle behandlingen. Man må forsikre seg om at pasienten er i biventrikulær pacingrytme minst 93 % av tiden, helst oppunder 100 % (23). Hos pasienter som viser ingen eller liten effekt av kardial resynkroniseringsbehandling er det viktig å optimalisere ledningstiden mellom venstre ventrikel og atrioventrikulært (23). Dette gjøres best med ekkokardiografi. De fleste pasienter bør ha et kardial resynkroniseringsbehandlingssystem som kan fjernmonitoreres for å sikre adekvat biventrikulær pacing samt oppdage tidlige tegn på forverring av hjertesvikt.

LITTERATUR

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397 – 402. [PubMed] [CrossRef]
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with

- the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787 – 847. [PubMed] [CrossRef]
3. Fox M, Mealing S, Anderson R et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-iv, ix-248.
 4. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398 – 405. [PubMed] [CrossRef]
 5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845 – 53. [PubMed] [CrossRef]
 6. 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: 111 – 8. [PubMed] [CrossRef]
 7. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834 – 43. [PubMed] [CrossRef]
 8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140 – 50. [PubMed] [CrossRef]
 9. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539 – 49. [PubMed] [CrossRef]
 10. Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385 – 95. [PubMed] [CrossRef]
 11. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 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: 2677 – 87. [PubMed] [CrossRef]
 12. Auricchio A, Kuch KH, Hatala R et al. The current status of cardiac electrophysiology in ESC member countries. The EHRA White book 2012.

www.escardio.org/communities/EHRA/publications/Pages/white-book-project.aspx (7.3.2014).

13. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1748 – 57. [PubMed] [CrossRef]
14. Færestrand S. Kardial resynkroniseringsbehandling med biventrikulær pacemaker ved alvorlig hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1111 – 5. [PubMed]
15. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1825 – 31. [PubMed] [CrossRef]
16. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026 – 9. [PubMed] [CrossRef]
17. Duncan A, Wait D, Gibson D et al. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 430 – 41. [PubMed] [CrossRef]
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877 – 83. [PubMed] [CrossRef]
19. Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T et al. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 506 – 16. [PubMed] [CrossRef]
20. Mullens W, Grimm RA, Verga T et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 765 – 73. [PubMed] [CrossRef]
21. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012; 14: 1236 – 86. [PubMed] [CrossRef]
22. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America guideline committee. *J Card Fail* 2012; 18: 94 – 106. [PubMed] [CrossRef]
23. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329 – 38. [PubMed] [CrossRef]

24. Gold MR, Thébault C, Linde C et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012; 126: 822 – 9. [PubMed] [CrossRef]
25. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022 – 30. [PubMed] [CrossRef]
26. 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: 1454 – 62. [PubMed] [CrossRef]
27. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 33 – 41. [PubMed] [CrossRef]
28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the predictors of response to CRT (Prospect) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608 – 16. [PubMed] [CrossRef]
29. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395 – 405. [PubMed] [CrossRef]
30. Bogale N, Priori S, Cleland JG et al. The European CRT Survey: 1 year (9 – 15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 61 – 73. [PubMed] [CrossRef]
31. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873 – 80. [PubMed] [CrossRef]
32. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780 – 7. [PubMed] [CrossRef]
33. Brignole M, Botto G, Mont L et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2420 – 9. [PubMed] [CrossRef]
34. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115 – 23. [PubMed] [CrossRef]

35. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932 – 7. [PubMed] [CrossRef]
36. 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: 51 – 5. [PubMed] [CrossRef]
37. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1280 – 4. [PubMed] [CrossRef]
38. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO et al. Long-term clinical response of cardiac resynchronization after chronic right ventricular pacing. *Am J Cardiol* 2009; 104: 116 – 21. [PubMed] [CrossRef]
39. Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2010; 31: 1477 – 85. [PubMed] [CrossRef]
40. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 841 – 9. [PubMed] [CrossRef]
41. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009; 11: 495 – 501. [PubMed] [CrossRef]
42. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927 – 37. [PubMed] [CrossRef]
43. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585 – 93. [PubMed] [CrossRef]
44. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123 – 34. [PubMed] [CrossRef]
45. Chan JY, Fang F, Zhang Q et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2533 – 40. [PubMed] [CrossRef]
46. Poole JE, Gleva MJ, Mela T et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements

and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010; 122: 1553 – 61. [PubMed] [CrossRef]

Publisert: 27. mai 2014. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.13.0628

Mottatt 3.5. 2013, første revisjon innsendt 26.8. 2013, godkjent 7.3. 2014. Redaktør: Siri Lunde Strømme.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.