

# Destinationsterapi ved terminalt hjertesvigt

## Et muligt alternativ til hjertetransplantation?

Klinikchef Peter Skov Olsen, overlæge Kåre Sander, overlæge Peter Bo Hansen, overlæge Svend Aage Mortensen, afdelingslæge Finn Gustafsson & klinikchef Søren Boesgaard

Rigshospitalet, Hjertecentret

Antallet af patienter med terminalt hjertesvigt, hvor mulighederne for yderligere medicinsk behandling er udtømte, har været stigende de seneste ti år. Det ultimative behandlingstilbud til en del af disse patienter er hjertetransplantation. Imidlertid er antallet af hjertedonorere faldet meget i de senere år, og der udføres årligt mindre end 3.000 hjertetransplantationer på verdensplan, langt mindre end behovet. Det er på denne baggrund, man skal se den øgede interesse for anvendelse af mekanisk kredsløbsstøtte (*assist*-systemer) ikke kun som en bro til transplantation, men også som definitiv terapi.

Interne *assist*-systemer anvendes næsten udelukkende i form af en pumpe, der indsættes som støtte til venstre ventrikel (venstresidigt *assist*-system). Princippet er, at systemet overtager venstre ventrikels pumpefunktion og dermed aflaster venstre side af hjertet. Det er kun hos meget få patienter nødvendigt samtidig at anlægge højresidigt *assist*, idet det hos langt de fleste er tilstrækkeligt at støtte højre side af hjertet med inotropi og samtidig reducere den pulmonale modstand farmakologisk. Det totalt kunstige hjerte (*total artificial heart*), der indsættes som erstatning for patientens eget hjerte, er indtil videre kun anvendt i små kliniske serier.

Til dato er der indsat ca. 4.000 interne venstresidige *assist*-systemer, og antallet stiger hastigt i disse år pga. den store mangel på donorhjerter. Dette viser sig bl.a. ved, at antallet af patienter, der får indsat venstresidigt *assist*-system som en bro til transplantation er steget fra 3% i 1990 til 28% i 2004 [1]. Ifølge det internationale register for mekaniske *assist*-systemer anlægges 78% af systemerne som en bro til transplantation, 12% mhp. destination og 5% mhp. restitution og senere fjernelse af systemet.

Overlevelsen efter transplantation for patienter, der har haft venstresidigt *assist*, er den samme som for tilsvarende patienter, der har svært hjertesvigt og bliver behandlet med inotropi indtil transplantation [1, 2]. Det må dog erkendes, at overlevelsen med venstresidigt *assist* fortsat er lavere end overlevelsen for patienter, der transplanteres. De væsentligste årsager til den højere mortalitet med *assist* er udvikling af multiorganvigt i tiden efter indsættelsen af systemet, udvikling af højresidigt pumpevigt og høj alder [2, 3].

### Kliniske studier

Der foreligger få kliniske studier vedr. destinationsterapi ved terminalt hjertesvigt: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH)-undersøgelsen [3] er det første og hidtil mest omfattende studie om anvendelse af mekanisk *assist*- som destinationsterapi ved terminalt hjertesvigt. Undersøgelsen omfatter 129 patienter, der havde terminalt hjertesvigt og blev randomiseret til enten optimal medicinsk behandling eller indsættelse af Heart Mate I (venstresidigt pulsalt *assist*-system). Inklusionskriterierne var venstre ventrikel-ejektionsfraktion under 25%, New York Heart Association (NYHA)-klasse IV-hjertesvigt i mindst 90 dage uden effekt af optimal medicinsk behandling, maks. iltoptagelse på 14 ml pr. kg pr. minut eller lavere eller manglende mulighed for seponering af inotropika. Hos alle patienter var hjertetransplantation kontraindiceret pga. alder over 65 år, insulinkrævende diabetes mellitus med multiorganpåvirkning og kronisk nyreinsufficiens. Sammenligning imellem de to grupper viste, at overlevelsen efter et år var 52% i HeartMate-gruppen mod 25% i den medicinsk behandlede gruppe.

Overlevelsen i HeartMate-gruppen blev forbedret over tid, således at patienter inkluderet efter januar 2000 havde en etårsoverlevelse på 59% mod 44% for patienter inkluderet før januar 2000. En forbedring inden for den medicinsk behandlede gruppe kunne ikke påvises. I HeartMate-gruppen ændredes NYHA-klassifikationen til klasse I-II for 71% af patienterne, men kun for 17% af de medicinsk behandlede patienter. Tilsvarende fandtes en signifikant forbedring i livskvaliteten hos patienter, der fik indsat HeartMate. På basis af disse undersøgelsesresultater blev HeartMate-systemet godkendt til destinationsterapi i 2003 i USA.

Clinical Utility Baseline Study (CUBS)-undersøgelsen er et observationsstudie, hvor sikkerhed og performance vurderes for LionHeart-2000, et fuldt implanterbart venstresidigt pulsativt system. Fordelen ved dette system er muligheden for transkutan energioverførsel, således at patienten ikke har noget elektrisk kabel ført ud gennem bugvæggen, hvilket væsentligt reducerer muligheden for infektioner, men batterierne har en meget begrænset kapacitet svarende til 20 minutters pumpetid.

Studiet blev påbegyndt i 1999 på otte centre i USA og Europa. Alle patienter var i NYHA-klasse IV på trods af optimal medicinsk behandling, og ingen patienter var indstillet til hjertetransplantation. De præliminære resultater er foreløbig kun fremlagt ved konferencer og viser en etårsoverlevelse på

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

41% og 34% efter to år. Studiet er midlertidigt standset for at optimere kontrolenheden og for at øge batteriernes kapacitet.

Investigation of Non-Transplant Eligible Patients who are Inotropic Dependent (INTREPID)-undersøgelsen er en undersøgelse med samme design som REMATCH-undersøgelsen, hvor man anvendte Novacor venstresidigt *assist*-system på patienter, der var afhængige af inotropi. Undersøgelsen strakte sig fra 2001 til 2003 med inklusion af 51 patienter på 20 centre i USA. Til dato er der ikke publiceret resultater fra undersøgelsen.

I maj 2004 påbegyndtes Randomized Evaluation of the Novacor LVAS in A Non-Transplant Population (RELIANT)-studiet. I denne undersøgelse randomiseres patienter til enten HeartMate eller Novacor venstresidigt *assist*-system. Der skal inkluderes 350 patienter i studiet på 40 centre i USA.

Producenten af Heartmate II (Figur 1A) igangsatte i februar 2005 en undersøgelse, hvori der forventes at indgå i alt 350 patienter. Den ene arm af undersøgelsen omfatter patienter, der får indsat Heartmate II, mens de venter på et donorhjerne.

Der er tale om et observationsstudie omfattende 133 patienter. I den anden arm af undersøgelsen er der tale om et prospektivt randomiseret studie med patienter, der ikke kan transplanteres, og som destinationsterapi randomiseres til enten Heartmate I eller HeartMate II (Figur 1). Indtil nu er der i hele studiet indgået 250 patienter, og det forventes afsluttet om ca. et år.

### Ny generation af assist-systemer

På trods af den bedre overlevelse for patienter med *assist* i REMATCH-studiet var forekomsten af komplikationer høj og betydelig højere end komplikationsraten for de medicinske behandlede patienter. Dette skyldes, at der er tale om et stort

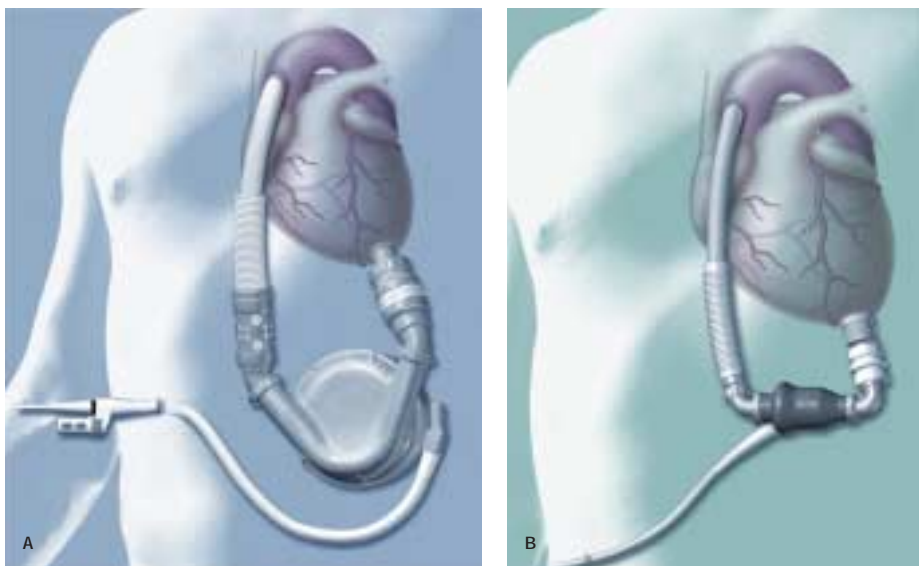
kirurgisk indgreb på særdeles dårlige patienter ofte med multiorgansvigt præoperativt. De fleste komplikationer forekom perioperativt i form af blødning, neurologiske komplikationer og højresidigt hjertepumpesvigt og er hovedårsagerne til den perioperative mortalitet. Den sene mortalitet er overvejende relateret til infektionskomplikationer og tekniske nedbrud.

Behovet for mere permanent anvendelse af interne *assist*-systemer har medført en lang række forbedringer af de pulsatile pumpesystemer, hvilket har øget holdbarheden væsentligt og desuden reduceret forekomsten af infektioner, hæmatologiske og neurologiske komplikationer.

Nye forbedrede venstresidige *assist*-systemer er under hastig udvikling. Der er tale om aksiale pumpesystemer, der i princippet fungerer som en arkimedesskrue, der i modsætning til de pulsatile systemer genererer et kontinuerligt flow på op til 10-12 l pr. minut (Figur 1B). Fordelen ved denne type system er den langt mindre størrelse, det mindre strømforbrug, lydløshed og et mindre traume ved det operative indgreb. Den mindre størrelse gør det muligt at anvende systemet til små voksne og børn, og placering inde i perikardiet er en mulighed.

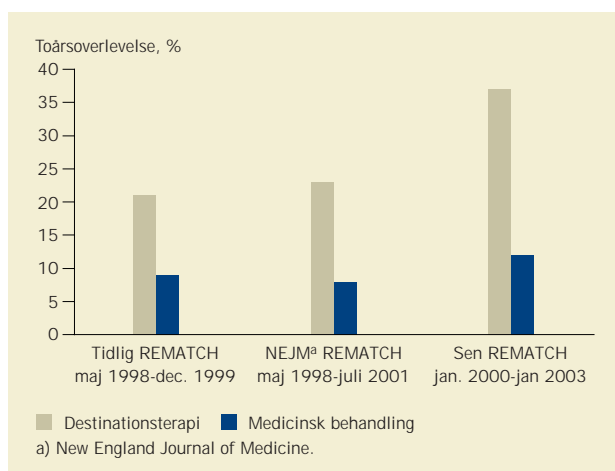
De initiale erfaringer med aksiale pumpesystemer viste en betydelig forekomst af tromboemboliske komplikationer og hæmolyse [4]. I den seneste udvikling af aksiale systemer såsom HeartMate II synes disse komplikationer at være reduceret væsentligt, men til gengæld kræver de aksiale systemer konventionel antikoagulationsbehandling kombineret med trombocythæmmer. Mens forekomsten af tekniske nedbrud var omkring 35% efter to år for de pulsatile systemer i REMATCH-studiet er dette væsentligt reduceret efter to år for de aksiale systemer.

Dette skyldes bl.a. at friktionen i ophænget af skruen i de aksiale systemer er reduceret til næsten nul. Det er producen-



Figur 1. A. Venstresidigt pulsatilt *assist*-system (HeartMate I). Samlet vægt 1.200 g. B. Venstresidigt *assist*-system med kontinuerligt aksialt flow (Heartmate II). Samlet vægt 185 g.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



**Figur 2.** Toårsoverlevelse i Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH)-undersøgelsen. Sammenligning af patienter inkluderet tidligt i undersøgelsen, sent i undersøgelsen og i publikationen af REMATCH-undersøgelsen [3].

ternes skøn, at levetiden for pumpen ved overgang fra et pulsatilt til et aksialt system vil kunne øges fra ca. to år til 5-8 år.

### Indikation for destinationsterapi

De patienter, der indgik i REMATCH-undersøgelsen, var for dårlige eller ønskede ikke at blive indstillet til hjertetransplantation, og dette afspejler sig også i overlevelsen på kun 23% efter to år sammenlignet med en overlevelsen på 8% hos de medicinsk behandlede patienter. Spørgsmålet er derfor, om det er rimeligt at bruge så store resurser for at opnå en så moderat gevinst for disse patienter. Erfaring og den teknologiske udvikling inden for *assist*-systemer siden afslutningen af REMATCH-studiet har reduceret komplikationsraterne betydeligt og forbedret overlevelsen (**Figur 2**).

Dette forhold har gjort, at man nok tilbyder destinationsterapi til patienter med kontraindikation mod transplantation, men at man også i stigende omfang vil se, at andre patientgrupper får tilbudt destinationsterapi. Det drejer sig primært om patienter, der står på venteliste til en hjertetransplantation, hvor der ikke kommer et organtilbud pga. den generelle mangel på organer. En del af disse patienter vil blive tilbudt et *assist*-system, inden de bliver så syge, at de ikke kan tåle et kirurgisk indgreb, eller risikoen for død vil være overhængende.

Denne gruppe må forventes at stige kraftigt i de kommende år, og erfaringen er, at en del af disse patienter vil frasi sig muligheden for at blive transplanteret, hvis de fungerer godt på *assist*-systemet, som det bl.a. har vist sig i flere livskvalitetsstudier [5]. Konsekvenserne for de eksisterende transplantationsprogrammer i Europa er begyndt at vise sig bl.a. ved, at de få organer, der transplanteres, anvendes til akutte transplantationer eller til patienter, der ikke kan tilby-

des *assist* [6]. Dette efterlader en stigende gruppe patienter med *assist*, der fungerer godt med systemet, men mange af disse patienter vil reelt ende på destinationsterapi pga. donormangel [7].

### Konklusion

Den stigende mangel på organer til transplantation og den hurtige tekniske forbedring af *assist*-systemer vil øge behovet for destinationsterapi til patienter med terminalt hjertesvigt.

Hjertetransplantation er fortsat en bedre behandling med høj livskvalitet og bedre overlevelse end behandling med *assist*-systemer. Imidlertid går den tekniske udvikling i øjeblikket så hurtigt, at overlevelsen med de nye *assist*-systemer vil blive et realistisk alternativ til hjertetransplantation i løbet af de kommende år.

Korrespondance: Peter Skov Olsen, Thoraxkirurgisk Klinik, Afsnit 2152, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: psolsen@rh.dk

Antaget: 18. september 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Deng MC, Edwards LB, Hertz MI et al. Mechanical circulatory support device database of the international society for heart and lung transplantation: Third annual report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1182-7.
- Park SJ, Tector A, Piccioni W et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:9-17.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
- Goldstein DJ. Worldwide experience with the icromed debakey ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Circulation* 2003;108 (suppl II): II-272-II-277.
- Grady KL, Meyer PN, Dressler DD et al. Longitudinal change in quality of life and impact on survival after left ventricular device implantation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1321-27.
- Komoda T, Drews T, Lehmkuhl HB et al. Role of ventricular assist devices in the German heart allocation system. *J Artif Organs* 2006;9:29-33.
- Dembitsky WP, Tector AJ, Park S et al. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: Lessons from the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2123-30.