

Mekanisk behandling af avanceret hjertesvigt

Brian B. Løgstrup¹, Henrik Vase¹, Jakob Gjedsted² & Hans Eiskjær¹

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
2) Operation og Intensiv Øst, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V11150924

Hjertesvigt (HS) er en global og national epidemi [1-3], og livstidsrisikoen for at få HS er 20% [4]. Medicinsk behandling af HS med hhv. angiotensinkonverterende enzym-hæmmere [5, 6], betablokkere [7-10], aldosteronantagonister [11, 12] og angiotensinreceptorblokkere [13, 14] har reduceret sygeligheden og dødeligheden hos patienter med HS. Femårs mortaliteten ved HS er på hhv. 59% for mænd og 45% for kvinder, til sammenligning har patienter med f.eks. kolorektalcancer en femårs mortalitet på 40% [15, 16]. Trods forbedring i behandlingen af HS synes antallet af indlæggelser kun at have ændret sig lidt med et genindlæggelsesantal, som fortsat er højt (23-27% inden for 30 dage) [17, 18].

Trods optimal medicinsk behandling og resynkroniserende pacemakerbehandling er der nogle patienter, hos hvem tilstanden bliver refraktær for behandlingen. Disse patienter har symptomer i hvile eller ved den mindste aktivitet, udtalt træthed og er ude af stand til at foretage helt almindelige daglige gøremål. Der kan være behov for tilbagevendende indlæggelser og risiko for udvikling af regelret refraktært kardiogent shock. Hjertetransplantation er i visse tilfælde den bedste behandlingsmulighed, men på grund af mangel på donorer og mulige kontraindikationer kan hjertepumpebehandling være et alternativ. Mekanisk cirkulatorisk support med henblik på at aflaste venstre ventrikel (vv)

har været benyttet siden 1960'erne [19]. Her blev der benyttet ekstrakorporale venstresidige pumper, som førte til den første implantation af et fuldstændigt kunstigt hjerte i midten af 1980'erne [20] og nylige første erfaringer med indsættelse af et totalt kunstigt elektrohydraulisk hjerte [21].

Hjertepumpebehandling af forskellige typer såsom aortaballonpumpe (IABP), Impella, ekstrakorporal membranoxygnering (ECMO) og vv-assist device (LVAD) bliver benyttet i Danmark. Disse behandlingsmodaliteter er i rivende udvikling og har bedret behandlingen af de dårligste patienter med HS.

Denne artikel vil give et overblik over, hvilke mekaniske behandlingsmodaliteter der er til rådighed, og hvilke der benyttes i Danmark til behandling af avanceret HS (**Tabel 1**).

AORTABALLONPUMPE

IABP har været anvendt siden 1960'erne. Den anlægges perkutant fra lysken via a. femoralis og placeres i aorta descendens kaudalt for afgang af de brakiocefale kar. Ballonen pumpes op i diastolen for at bedre det diastoliske koronarflow. Teoretisk set skulle *cardiac output* også øges. Imidlertid har man i et nyligt publiceret, randomiseret studie fundet, at IABP ikke har nogen klinisk eller mortalitetsreducerende effekt ved kardiogent shock efter akut myokardieinfarkt (AMI) [22]. IABP anvendes fortsat hos selekterede patienter med postkardiotomi-vv-svigt og patienter med mekaniske komplikationer efter AMI (ventrikelseptumdefekt, papillærmuskelruptur).

IMPELLA

Impellaen er en temporær ikkepulserende mikroaksial (arkimedesskrue) pumpe beregnet til at fremdrive blodet fra enten højre eller vv, over pulmonal- eller aortaklappen og ud i truncus pulmonalis eller aorta ascendens (**Figur 1**). Pumpen findes i tre versioner til venstresidig support afhængig af graden af support, der leveres. Yderligere findes der Impella til brug på højre side. Impellaen indsættes enten perkutant eller ved kirurgisk fremlægning og indsættelse via enten a. subclavia eller a. femoralis. Pumpen føres herefter under gennemlysning retrogradt over aortaklappen ned i vv. Impella til højresidig support indsættes perkutant via v. femoralis og fremføres under gennemlysning til truncus pulmonalis.

FAKTABOKS

- ▶ Hjertesvigt er en global og national epidemi.
- ▶ Trods optimal medicinsk behandling og resynkroniserende pacemakerbehandling er der nogle patienter, hos hvem tilstanden bliver refraktær for behandlingen. Disse patienter har symptomer i hvile eller ved den mindste aktivitet, udtalt træthed og er ude af stand til at foretage helt almindelige daglige gøremål.
- ▶ Hjertetransplantation er i visse tilfælde den bedste behandlingsmulighed, men på grund af mangel på donorer og mulige kontraindikationer kan hjertepumpebehandling være et alternativ.
- ▶ Hjertepumpebehandling af forskellige typer såsom aortaballonpumpe, Impella, ekstrakorporal membranoxygnering og venstre ventrikel-assist device bliver benyttet i Danmark. Disse behandlingsmodaliteter er i rivende udvikling og har bedret behandlingen af de dårligste patienter med hjertestop.

Proksimalt for spidsen af Impellaen findes pumpens indløb, og over aortaklappen findes pumpens udløb og motor. For den højresidige Impella er motor og indløb i højre ventrikel og udløbet i truncus pulmonalis.

Impellaens helt proximale ende tilkøbes en styringskonsol og en slange til kontinuerlig tilførsel af hepariniseret hypertont glukose som skyllevæske for at undgå trombose af motoren. Ofte er det nødvendigt med systemisk antikoagulation med heparininfusion.

Impellabehandling foregår i dag på flere større danske hospitaler, hvor der er adgang til mulig thoraxkirurgisk assistance i forbindelse med anlæggelsen.

Hæmodynamiske effekter

Den venstresidige Impella pumper blod fra vv ud i aorta og aflaster herved vv. På denne måde reduceres myokardiets iltforbrug og det pulmonale kapillære indklingstryk. Det arterielle blodtryk i systemkredsløbet og minutvolumen forøges [23].

Den højresidige Impellasupport øger minutvolumen og det pulmonale arterielle blodtryk samt aflaster den højre ventrikel med reduktion af det centrale venøse tryk [24].

Der findes tre størrelser af Impella til venstresidigt brug: op til 2,5 l/min, op til 4 l/min og op til 5 l/min, omend den mindste ikke bruges meget. Den højresidige udgave kan hjælpe med mere end 4 l/min.

Indikationer

Hidtil er der ikke publiceret nogen randomiserede studier, der viser sikker effekt på mortalitet af hæmodynamisk support med Impella. Impellaen blev undersøgt over for IABP ved højrisiko-perkutan koronarintervention hos patienter med svært nedsat vv-funktion i det randomiserede studie PROTECT II. Behandlingerne var ligeværdige bedømt på det primære endepunkt (kombineret kardiovaskulær morbiditet og mortalitet) efter 30 dage, men efter 90 dage var der en tendens til lavere forekomst af primære endepunkter i den Impellabehandlede gruppe end i den IABP-behandlede gruppe [25]. Impella bidrager ikke til oxygeneringen, hvorfor man ved hjertestop oftest har bedre effekt af at benytte ECMO.

Resultaterne af adskillige observationelle studier tyder på en positiv effekt af Impellabehandling ved højrisiko-perkutan koronarintervention, kardiogent shock og i forbindelse med ablation af intolerabel ventrikulær takykardi [26].

Kontraindikationer og komplikationer

Anvendelse af Impella er kontraindiceret hos patienter med en mekanisk aortaklap eller muraltrombe i vv. Aortastenose og betydende insufficiens er relative kontraindikationer, selvom der også findes rapporter om

TABEL 1

Indikationer og varighed for forskellige ventrikulære assist devices samt forskellige strategier for venstre ventrikel-assist device (LVAD)-behandling.

Type af modalitet	Varighed af behandling	Rationale
Aortaballonpumpe	Temporært, < 1 md.	-
Impella	Temporært, dage-uger	-
	Impella 2.5 og CP: 1-5 dage ^a	
	Impella 5.0: 1-10 dage ^a	
	Impella Rp: 1-14 dage ^a	
Ekstrakorporal membranoxygnering	Temporært, < 1 md.	-
LVAD	Langvarig behandling, år	-
<i>Indikation for LVAD</i>		
Bro til transplantation	-	Mekanisk cirkulatorisk support til patienter, som er kandidater til transplantation og i kritisk hæmodynamisk tilstand på trods af maksimal inotropibehandling
Bro til forbedring	-	Mekanisk cirkulatorisk support mhp. at genvinde pumpefunktionen Forbigående aflastning af venstre ventrikel, hvorefter pumpefunktionen forventes genvundet
Bro til beslutning	-	Mekanisk cirkulatorisk support til patienter, hvor det er uundgåeligt, at patienten har behov for enten transplantation eller hjertepumpe
Permanent behandling	-	Mekanisk cirkulatorisk support til patienter, der ikke er fundet egnede til transplantation

a) CE-godkendt.

effekt af Impella til hæmodynamisk stabilisering ved kritisk aortastenose, indtil en ny klap kan indsættes [27]. Impella bør ikke anvendes til patienter med svær perifer arteriel sygdom eller til patienter, som ikke kan tåle systemisk antikoagulation.

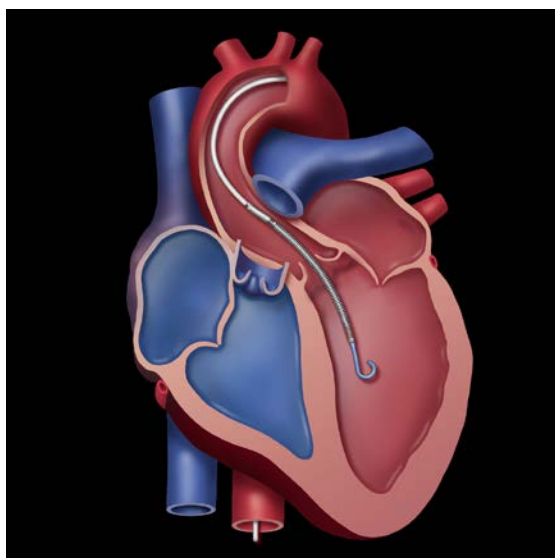
Komplikationer ved Impellaanvendelse er under-ekstremitetsiskæmi, vaskulær skade og transfusionskrævende blødning. Hæmolyse på grund af mekanisk destruktion af erythrocytter er rapporteret hos 5-10% af patienterne og kan i mange tilfælde afhjælpes ved reposition af Impellaen og/eller reduktion af pumpens antal omdrejninger [23].

EKSTRAKORPORAL MEMBRANOXYGENERING

ECMO er teknologisk en videreudvikling af hjerte-lunge-maskinen. Det var ikke før, man fik udviklet en effektiv reversibel og styrbar antikoagulation i 1950'erne, at man kunne bruge maskinerne uden stor risiko for patienterne [28]. I 1970'erne begyndte man at anvende maskinerne uden for de thoraxkirurgiske operationsgange til behandling af akut reversibelt lungesvigt, der ikke kunne behandles med konventionel respiratorterapi.

FIGUR 1

En venstresidig Impella. Proksimalt for grisehalekateteret ses på Impella 2.5, CP og 5.0 pumpens indløb, og over aortaklappen ses pumpens udløb og motor. (Billedet er godkendt til publikation af ViCare Medical A/S Danmark).



Hæmodynamiske effekter

Ofte har patienter med akut hjertesvigt behov for reduktion i vv's *afterload*. Paradoksalt er det, at ECMO-behandling faktisk øger dette. Veno-arterial ECMO afgiver sit arterielle output retrogradt i aorta, og således vil vv skulle åbne aortaklappen modstrøms. Dette kan give anledning til *backward failure* og lungeødem, hvilket gør kombination af veno-arterial ECMO og *afterload*-reduktion til vv til en behandlingsmetode, hvor enten medicinsk (nedsættelse af blodtrykket) eller mekanisk (IABP eller Impella) benyttes i kombination. Ved lungesvigt benyttes ECMO oftest veno-venøst.

Indikationer

ECMO-teknologien er effektiv til akut (i løbet af 10-20 min) helt at overtage et svigtende hjerte og/eller en svigtende lungefunktion. Kanylerne anlægges oftest perkutant, hvilket kan foretages hos vågne patienter. Da ECMO i sig selv ingen terapeutiske effekter har, må teknikken anses for at være en bro til bedring, transplantation eller f.eks. LVAD [29]. ECMO-behandling er invasiv, kompleks samt ressourcetung, og komplikationerne er alvorlige. Reversibelt eller potentielt reversibelt hjertesvigt med deraf følgende shock og organpåvirkning er indikation for behandlingen. Behandling med ECMO ved hjerrestop er en relativt ny indikation, og erfaringerne er blandede. De udløsende kardiale årsager kan være primære (AMI, massiv lungeemboli, myokarditis, postkardiotomihjertesvigt) eller sekundære (intoksikationer, lungesvigt med svær hypoksi/hyperkapni og/eller pulmonal hypertension). Beslutningstagning om og behandling af disse patienter er en højt specialiseret teamopgave, der kræver organisatoriske overvejelser og p.t. tilbydes enkelte steder i Danmark.

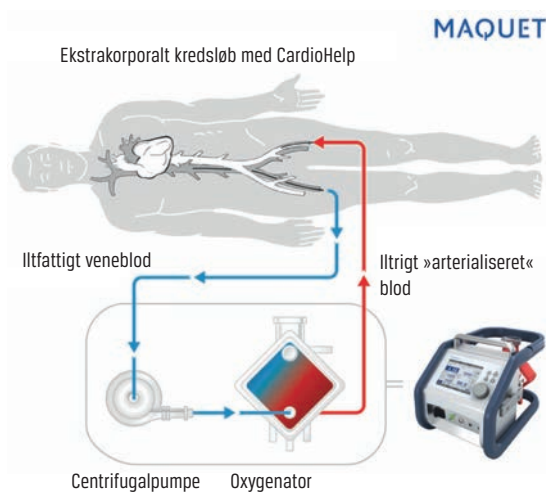
Kontraindikationer og komplikationer

Der er få absolutte kontraindikationer, men patienter, som har irreversibelt hjertesvigt og af den ene eller anden grund ikke vurderes som kandidater til LVAD eller hjertetransplantation, er ikke kandidater til ECMO-behandling. Af de relative kan nævnes svær aortainsufficiens, aortadissektion og kontraindikation for antikoagulation [29].

Ved ECMO-behandlingen er antikoagulerende behandling nødvendig for at undgå tromboemboliske komplikationer, både i membranoxygenatoren og, mere afgørende, hos patienten. De hyppigste komplikationer er blødning (op til 34%) eller trombose (op til 17%) [30]. Derudover vil der være behov for omhyggelig monitorering af hæmatologi (hæmolyse) og koagulation (heparininduceret trombocytopeni og dissemineret intravaskulær koagulation). Ved anlæggelse i a. femoralis er der risiko for udvikling af perifer iskæmi og kompartmentsyndrom, det vil derfor ofte være indice-

FIGUR 2

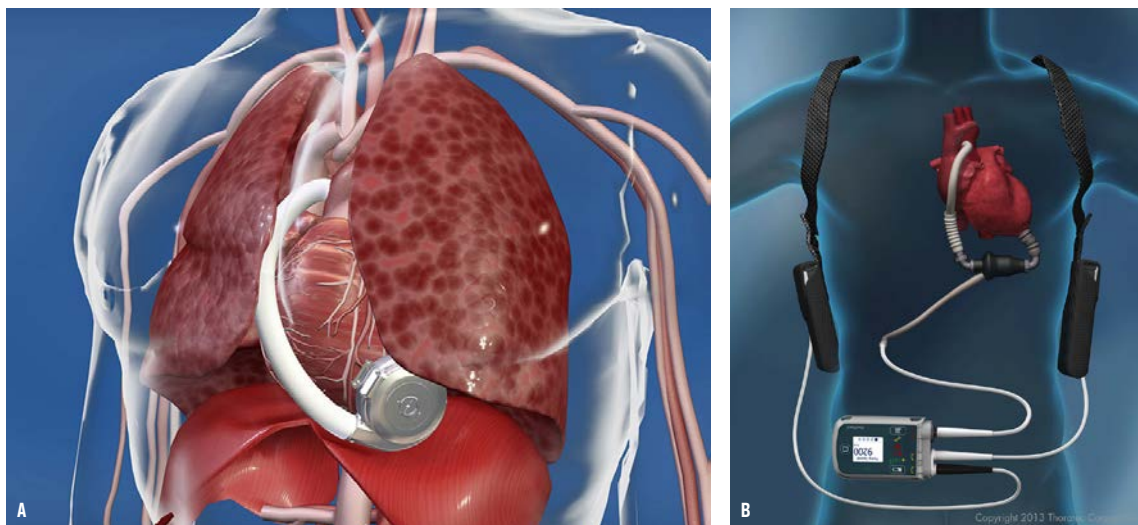
Ved veno-arteriel ekstrakorporal membranoxygenation anlægges en drænagekanyle, via v. jugularis interna eller v. femoralis, tæt på eller i højre atrium. Her suges blodet til centrifugalpumpen og pumpes til oxygenatoren og tilbage i patientens abdominale aorta, oftest via a. femoralis. (Billedet er godkendt til publikation af Maquet Danmark A/S).



Nutidens ECMO-maskiner består af tre dele: 1) en centrifugalpumpe, der kan levere flow på op til 6 l/min, 2) en membranoxygenator, som »ventilerer« blodet (tilfører O₂ og fjerner CO₂), og 3) en varmeenhed, som sørger for at temperaturregulere det blod, der ledes tilbage i patienten (Figur 2).

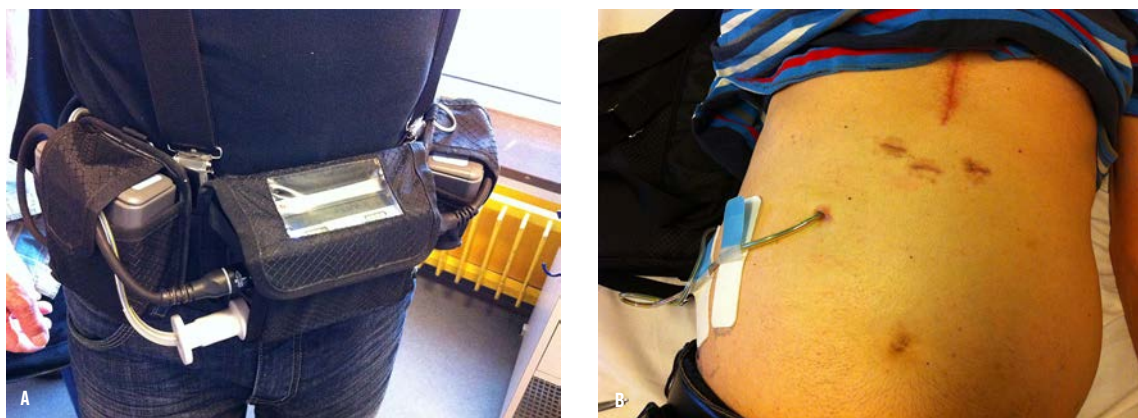
ECMO-systemet inkl. karkatetrene leveres i dag i en biocoatet udgave, hvor man i starten kan undgå heparinering, f.eks. indtil man har en sikker diagnose på den bagvedliggende lidelse. Ved længerevarende ECMO-behandling er det nødvendigt med en vis grad af antikoagulationsbehandling, dog ikke total heparinering.

FIGUR 3



Princip i venstre ventrikel-assist device og placeringen. A. Heart Ware-pumpen B. Heart Mate II-pumpen. (Billederne er godkendt til publikation af hhv. HeartWare og ViCare Medical A/S Danmark).

FIGUR 4



Placering af venstre ventrikel-assist device og kontroller til styring samt bælte med batterier. A. »Drivline«-exit fra den tunnelerede ledning fra pumpen til batteriet. B. Kontroldevice og påmonterede batterier.

ret tidligt at anlægge en supplerende shunt med arterieblod til a. femoralis for at modvirke dette.

VENSTRE VENTRIKEL-ASSIST DEVICE

Antallet af indsættelser af LVAD er stigende på verdensplan. I Danmark implanteres der LVAD på Aarhus Universitetshospital og på Rigshospitalet. På de implanterende centre i Danmark benytter man, i skrivende stund, forskellige hhv. Heart Ware- og Heart Mate II (og III)-pumper. Princippet i pumperne er det samme og fremgår af Figur 3.

Hæmodynamiske effekter

Som det ses i Figur 3, monteres selve pumpen typisk på apex cordis, hvor den suger blodet ud af vv og pumper det op i aorta ascendens via en karprotese. For at pumpen kan køre, er det nødvendigt med energiforsyning

via et strømkabel, »drivlinen«, som tunneleres ud under huden til et eksternt batteri (Figur 4). Pumpen aflaster derved den svage vv. Pumpen præsterer et kontinuerligt flow og vil i de fleste situationer bevirke, at man ikke kan palpere patienternes puls. Til gengæld kan et estimeret middelarterie tryk måles med Dopplermetode. Den nyligt introducerede Heart Mate III kan ifølge fabrikanten levere et pulsativt flow. Al kontrol og behandling foregår på de behandlende centre.

Indikationer

I Danmark er der blevet implanteret LVAD siden starten af 2000'erne. Ved vurderingen af patienterne er det vigtigt at have et behandlingsmål. Der skelnes mellem fire mulige behandlingsstrategier ved implantation af LVAD (Tabel 1). Behandlingsmålet bliver i Danmark besluttet af dedikerede hjerteteam.

Kontraindikationer og komplikationer

Behandlingen med LVAD er behæftet med potentielle komplikationer i form af tromboemboliske fænomener, blødning, infektion og dysfunktion af pumpen. En stor del af patienterne, der behandles med LVAD, har derfor en eller flere indlæggelseskrævende tilstande. Ved større internationale opgørelser af implantationer af LVAD var overlevelsen efter hhv. et og to år 80% og 70%. Samtidig oplevede kun 30% af patienterne en et-årseventfri periode efter implantationen. Yderligere oplevede kun 19% af patienterne ikke at have fået *adverse events* (infektion, blødning, LVAD-dysfunktion, apopleksi og død) efter to år. Således er det en behandling med visse komplikationer. Trods dette foreligger der internationale kasuistiske rapporter om patienter, der har levet > 10 år med LVAD.

KONKLUSION

Hjertepumpebehandling med planterbare *devices* har gjort en stor forskel i behandlingen af patienter med avanceret HS. Udviklingen er i gang med forskning, hvor man undersøger optimeringen af *devices* og selection af patienter. Hjertepumpebehandling optimeres løbende med mindre pumper og minimering af komplikationsraterne. Forventningen er, at de kommende år yderligere vil revolutionere behandlingen af patienter med HS.

SUMMARY

Brian B. Løgstrup, Henrik Vase, Jakob Gjedsted & Hans Eiskjær:
Mechanical circulatory treatment of advanced heart failure
Ugeskr Læger 2016;178:V11150924

Heart failure is one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide. When patients cease to respond adequately to optimal medical therapy mechanical circulatory support has been promising. The advent of mechanical circulatory support devices has allowed significant improvements in patient survival and quality of life for those with advanced or end-stage heart failure. We provide a general overview of current mechanical circulatory support devices encompassing options for both short- and long-term ventricular support.

KORRESPONDANCE: Brian Bridal Løgstrup. E-mail: bbl@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. januar 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. marts 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
3. Dansk Hjertesvigtdatabase (DHD). National årsrapport juni 2015. www.sundhed.dk/content/cms/71/4671_dhd_kommenteret_årsrapport_27012016_final.pdf (23. nov 2015).
4. Lloyd-Jones DM. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
5. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the de-

6. velopment of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *NEJM* 1992;327:685-91.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000;342:145-53.
7. Packer M, Coats JS, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *NEJM* 2001;344:1651-8.
8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-14.
11. Pitt P. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
12. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *NEJM* 2011;364:11-21.
13. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
14. Campbell DJ. Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1173-4.
15. 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.
16. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977-1010.
17. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28.
18. Ross JS, Chen J, Lin Z et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Hear Fail* 2010;3:97-103.
19. Dennis C, Carlens E, Senning A et al. Clinical use of a cannula for left heart bypass without thoracotomy: experimental protection against fibrillation by left heart bypass. *Ann Surg* 1962;156:623-37.
20. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD et al. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984;310:273-8.
21. Carpentier A, Latrémouille C, Cholley B et al. First clinical use of a bio-prosthetic total artificial heart: report of two cases. *Lancet* 2015;386:1556-63.
22. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45.
23. Raess DH, Weber DM. Impella 2.5. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:168-72.
24. Cheung AW, White CW, Davis MK et al. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:794-9.
25. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention The PROTECT II Study. *Circulation* 2012;126:1717-27.
26. Miller MA, Dukkipati SR, Chinitz JS et al. Percutaneous hemodynamic support with impella 2.5 during scar-related ventricular tachycardia ablation (PERMIT 1). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:151-9.
27. Martinez CA, Singh V, Londoño JC et al. Percutaneous retrograde left ventricular assist support for interventions in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:1201-9.
28. Zimmer HG. The heart-lung machine was invented twice - the first time by Max von Frey. *Clin Cardiol* 2003;26:443-5.
29. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Card Fail* 2015;21:499-518.
30. Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ et al. Extracorporeal life support. *BMJ* 2010;341:c5317.