

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Klinische Studien/Klinische

Praxis: Die Kardiale

Kontraktilitätsmodulation (CCM) –

Aktueller Stand und zukünftige

Entwicklungen

Schmidinger H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(7-8), 234-237

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Die Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) – Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen

H. Schmidinger

■ Einleitung

Die symptomatische chronische Herzinsuffizienz ist trotz relevanter Fortschritte in Diagnostik und Therapie mit einer Prävalenz von 1–2 % die führende Todesursache und einer der Hauptgründe für Hospitalisierungen in der westlichen Welt mit weitreichenden sozio-ökonomischen Konsequenzen. Während in den 1990er-Jahren die 5-Jahres-Mortalitätsrate nach Erstmanifestation von Symptomen noch bei 60–70 % lag, konnten in den vergangenen Jahren durch Ausschöpfung aller Therapieoptionen die Hospitalisierungsrate sowie die Mortalität signifikant gesenkt werden. Als Basistherapie steht dabei die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie nach den aktuellen Leitlinien im Vordergrund. Bei persistierend symptomatischen oder therapierefraktären Patienten können additive elektrische Therapieoptionen die Morbidität und ggf. auch Mortalität senken. Für Patienten mit hochgradig reduzierter systolischer Herzfunktion, verbreitertem QRS-Komplex und Linksschenkelblock (LSB) hat die Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) eine Klasse-I-Empfehlung. Da diese Therapieform nur für < 50 % der Herzinsuffizienzpatienten geeignet ist, besteht der Bedarf für alternative elektrische Therapieformen, insbesondere für die Patientengruppe mit schmalen QRS-Komplex.

Im Folgenden wird zusammenfassend über die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) als Device-basierte Therapieoption bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz berichtet. Dabei handelt es sich um ein elektrisches Therapieverfahren, welches durch einen neuartigen Stimulationsalgorithmus mit hochenergetischer Impulsabgabe während der absoluten Refraktärphase des Aktionspotenzials zu einer dauerhaften Kontraktionssteigerung des Myokards und klinischer Verbesserung der Patienten führen kann.

■ CCM-System

Das CCM-System beinhaltet aktuell das implantierbare Aggregat (OPTIMIZER™ IVs, Impulse Dynamics, Orangeburg, NY) sowie 2 konventionelle Schrittmacherelektroden mit aktiver Fixierung zur Stimulation am rechtsventrikulären Septum und eine Vorhofelektrode zum Sensing. Der OPTIMIZER™ IVs hat die Maße 47,2 × 60 × 16 mm. Die Lithium-Ionen-Batterie (Greatbatch-Technologie) ist mittels Induktions-Ladegerät wieder aufladbar (Ladezyklus 1×/Woche für ca. 1–2 Std.) und hat eine antizipierte Laufzeit von ca. 2000 Ladezyklen. Das Optimizer-System ist CE-zertifiziert, weltweit wurden bisher über 1500 CCM-Geräte erfolgreich implantiert. Abbildung 1 gibt einen Überblick über das CCM-System.

Wirkmechanismen der Kardialen Kontraktilitätsmodulation

In der pathophysiologischen Entwicklungskaskade der Herzinsuffizienz resultiert die myokardiale Dysfunktion neben der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems,

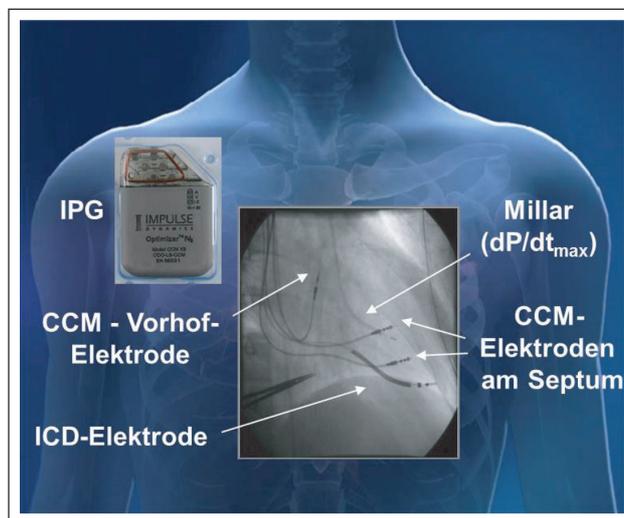


Abbildung 1: CCM-System mit OPTIMIZER IVs™-Aggregat und 3 Elektroden sowie Millar-Katheter zur intraoperativen Bestimmung der Änderung der dp/dt bei einem Patienten mit Einkammer-ICD. © Impulse Dynamics Germany, Nachdruck mit Genehmigung.

spezifischer Zytokin- und Mediatorreaktionen und des sympathischen Nervensystems insbesondere aus Veränderungen der Expression von kalziumregulierenden Proteinen (z. B. Phospholamban, SERCA-2a, Ryanodin-Rezeptoren, S100A1 u.v.m.) mit der Konsequenz einer Dysbalance der Ca^{++} -Homöostase. Unter Stress schalten die Kardiomyozyten auf ein fetales Genprogramm um. Die Folgen sind ein erhöhter Energie- und Sauerstoffverbrauch, Apoptose sowie schließlich ein LV-Remodelling.

Experimentell induzieren die hochenergetischen CCM-Signale (bis 7,5 V, 22 ms) in der absoluten Refraktärphase (Abb. 2) eine spontane Normalisierung und Phosphorylierung myokardialer Schlüsselproteine (z. B. Phospholamban) mit akuter und chronischer Wiederherstellung der zellulären Funktion und Steigerung der Kontraktilität sowie eine Rückkehr vom fetalen zum adulten Genprogramm [1]. Die beschriebenen Effekte werden im Verlauf durch eine verringerte mechanische Belastung auch in entfernten Myokardarealen beobachtet, wahrscheinlich durch Restaurierung der Zell-Zellkontakte („gap junctions“), wodurch ein „reverse remodelling“ begünstigt wird und in echokardiographischen Studien nachgewiesen werden konnte [2]. Insbesondere erwähnenswert ist, dass der formal positive inotrope Effekt ohne Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergeht [3], was aktuell auch eindrucksvoll durch eigene nuklear-kardiologische Untersuchungen belegt werden konnte [4].

■ Studienlage CCM

In einer klinischen Observationsstudie konnte bereits 2002 durch temporäre CCM-Stimulation eine akute Steigerung der

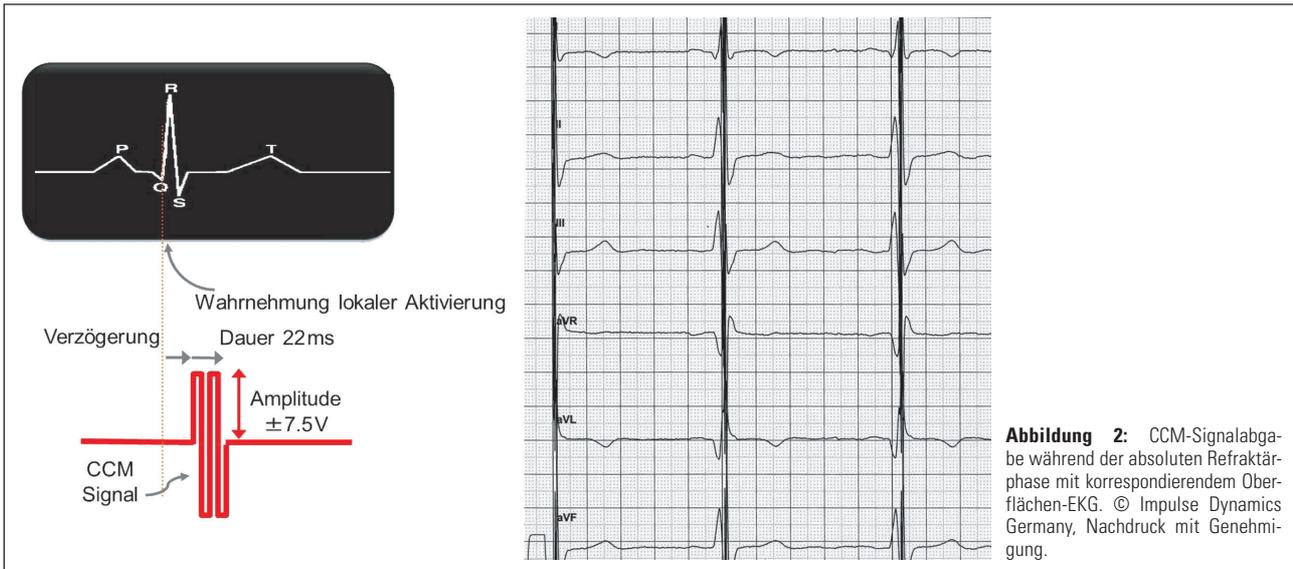


Abbildung 2: CCM-Signalabgabe während der absoluten Refraktärphase mit korrespondierendem Oberflächen-EKG. © Impulse Dynamics Germany, Nachdruck mit Genehmigung.

dp/dt bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion nachgewiesen werden [5]. Eine Folgestudie mit einem implantierbaren CCM-System (OPTIMIZER™ II) konnte die Durchführbarkeit und Sicherheit dieser Therapieform auch bei chronischer Applikation demonstrieren und eine klinische Verbesserung der Patienten nachweisen (FIX-CHF-3-Studie), woraufhin die CE-Zertifizierung erfolgte [6]. Aktuell liegen publizierte Ergebnisse aus 2 randomisierten Studien vor.

FIX-CHF-4-Studie

Diese doppelt-blinde, randomisierte Studie mit Crossover-Design schloss 164 Patienten mit einer EF ≤ 35 % und NYHA-Klasse-II/III ein. Nach Implantation eines OPTIMIZER™ II-Systems wurden die Patienten in 2 Arme randomisiert: Gruppe I (n = 80 Pat.) mit CCM-Therapie „on“ für 3 Monate und konsekutivem Wechsel zu Therapieabgabe „off“ für 3 Monate oder Gruppe II (n = 84 Pat.) mit CCM-Abgabe „off“ in den ersten 3 Monaten und anschließend 3 Monate Therapie „on“. Ko-primäre Endpunkte waren Änderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und der Lebensqualität (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ), sekundäre Endpunkte schlossen Änderungen der NYHA-Klasse und 6-Minuten-Gehstrecke ein. Unabhängig von einem mutmaßlichen Placeboeffekt wurden die ko-primären Endpunkte während der Phasen der CCM-Abgabe im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant verbessert [7].

FIX-CHF-5-Studie

In dieser prospektiven, multizentrischen Studie an 50 Zentren in der USA wurden 428 Patienten mit NYHA-Klasse III/IV, EF ≤ 35 % und schmalem QRS-Komplex zu CCM-Therapie (n = 215 Pat.) oder ausschließlich medikamentöser Therapie (n = 213 Pat.) mit den Endpunkten Sicherheit und Effektivität randomisiert. Nach Auflage der FDA wurde als Kriterium zur Beurteilung der Effektivität ein vordefinierter Anstieg der anaeroben Schwelle nach 24 Wochen gefordert, sekundäre Endpunkte waren die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und Lebensqualität (MLWHFQ). Erstmals wurde hier der OPTIMIZER III™ mit wieder aufladbarer Batterie implantiert, welcher zuvor in einer Sicherheitsstudie (FIX-CHF-7-Studie) evaluiert und konsekutiv CE-zertifiziert wurde. Der

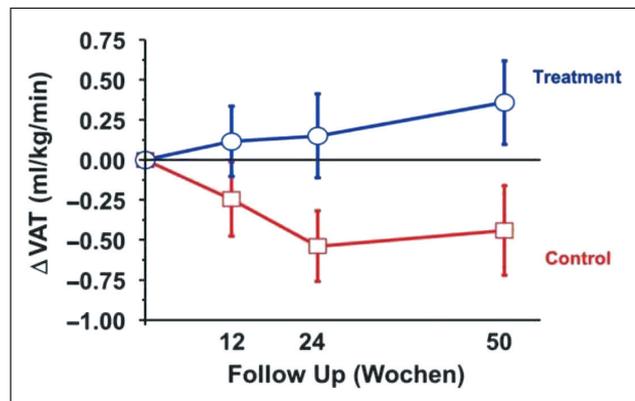


Abbildung 3: Signifikanter Anstieg der VAT in der Subgruppenanalyse der FIX-HF-5-Studie bei Patienten mit einer LVEF > 25 % und NYHA-III-Symptomatik. Mod. nach [9, 12].

Sicherheitsendpunkt bestehend aus Mortalität und Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache wurde erreicht („non inferiority analysis“). In der Gesamtpopulation wurde in der CCM-Gruppe die maximale Sauerstoffaufnahme, die Lebensqualität und die NYHA-Klasse signifikant verbessert. Der primäre klinische Endpunkt des Anstiegs der anaeroben Schwelle (VAT) wurde nicht erreicht [8]. In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse bei Patienten mit NYHA III und einer EF ≥ 25 % (> 50 % des Gesamtkollektivs) wurden alle Endpunkte inklusive VAT signifikant und anhaltend verbessert [9] (Abb. 3). Eine FDA-Zulassungsstudie (US) für diese Patientengruppe ist angelaufen. Kritisch anzumerken ist, dass der von der FDA aufgrund des nicht verblindeten Designs geforderte Anstieg der anaeroben Schwelle unüblich ist und bisher in Device-Studien nicht überprüft wurde [10].

Nach Analyse der echokardiographischen Befunde durch das Core-Lab wurden retrospektiv 38 Patienten mit einer EF ≤ 35 % identifiziert, welche einen noch deutlicheren Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Gehstrecke sowie der Lebensqualität aufwiesen. Ein potenzieller Erklärungsansatz für die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse ist, dass der Effekt der CCM-Therapie mit dem Ausmaß noch vitalen Myokards korreliert. Aktuell wird dies in einer Registerstudie bei

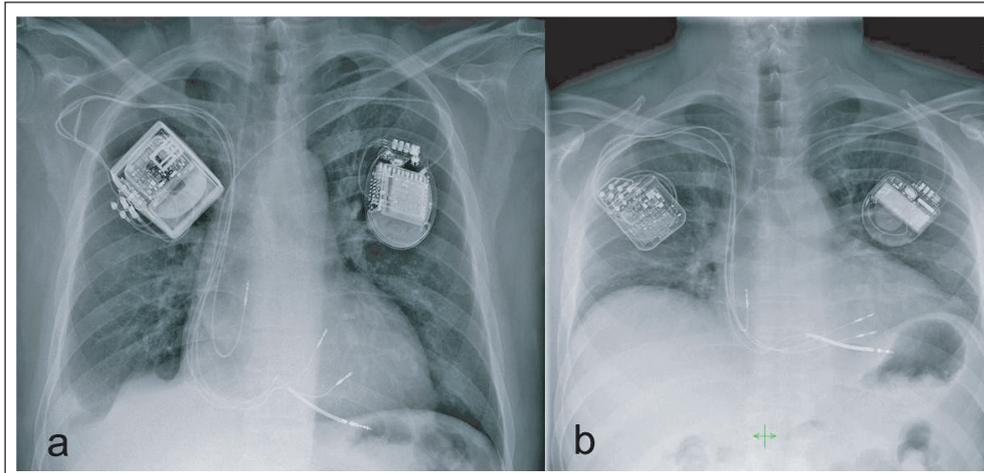


Abbildung 4: Röntgenaufnahme (ap) eines Patienten mit 1-Kammer-ICD und OPTIMIZER™ III (a) und eines Patienten mit 1-Kammer-ICD und OPTIMIZER™ IVS (b). © Impulse Dynamics Germany, Nachdruck mit Genehmigung.

Patienten mit unterschiedlichen EF-Kategorien untersucht (FIX-CHF-16: CCM-HF).

■ Implantation und Nachsorge des CCM-Systems

Basierend auf den Studienergebnissen kommen für die CCM-Therapie Patienten mit einer systolischen Dysfunktion, Sinusrhythmus, NYHA-Klasse II–III und einer EF $\leq 35\%$ in Frage. Da im Gegensatz zur CRT-Therapie bei der kardialen Kontraktilitätsmodulation ein prognostischer Benefit in Studien noch nicht untersucht wurde, ist bei Patienten mit breitem QRS-Komplex die CRT-Therapie allerdings zwingend zu bevorzugen. Bei CRT-Non-Respondern zeigte die additive CCM-Therapie in Fallserien eine klinische Verbesserung [11]. Dies wurde aktuell in der FIX-CHF-12-Studie untersucht, deren Ergebnisse in Kürze publiziert werden. Nicht oder nur begrenzt möglich ist die CCM-Therapie bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern oder sehr häufigen Extrasystolen sowie bei Patienten mit AV-Block I > 390 ms (OPTIMIZER™ IVs), da dann die CCM-Signale jeweils inhiert werden.

Die Implantation des CCM-Systems erfolgt im Regelfall unter Lokalanästhesie und ist prinzipiell ähnlich wie eine konventionelle Schrittmacherimplantation. Zwei aktiv fixierbare Elektroden werden zur Abgabe der CCM-Signale im Abstand von ca. 2 cm am rechtsventrikulären Septum implantiert sowie eine aktiv fixierbare Elektrode im rechten Vorhof, welche im Algorithmus zur Überprüfung des Sinusrhythmus dient (Abb. 4). Das Aggregat wird üblicherweise rechtspektoral submuskulär oder subfaszial positioniert.

Nach der Implantation wird das Gerät im Regelfall sofort aktiviert und der Patient bezüglich des Aufladens des Devices geschult. Nachsorgeuntersuchungen erfolgen ca. alle 3–6 Monate. Über ein Programmiergerät wird transkutan die Integrität der Sonden sowie die Therapieabgabe überprüft. Üblicherweise wird 7 Stunden/Tag stimuliert (1 Std. CCM-Abgabe/ 2,25 Std. keine Therapie). Je nach Erfordernissen können individuelle Änderungen einzelner Parameter, z. B. der kumulativen Stimulationszeit/24h, vorgenommen werden. Eine vergleichende Dosisfindungs-Studie ist initiiert und wird weitergehende Informationen liefern (FIX-HF-13).

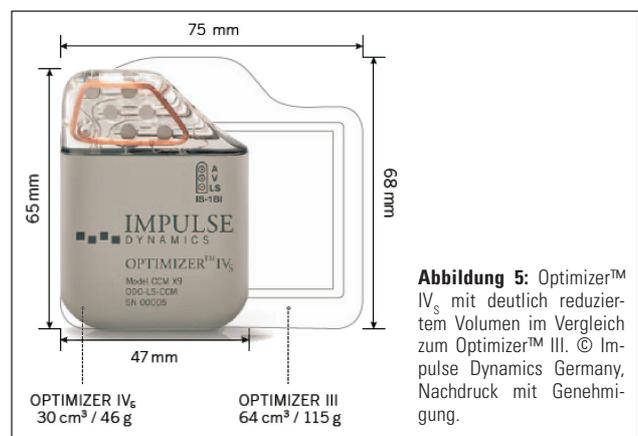


Abbildung 5: Optimizer™ IV_s mit deutlich reduziertem Volumen im Vergleich zum Vorgängermodell Optimizer™ III. © Impulse Dynamics Germany, Nachdruck mit Genehmigung.

■ Aktuelle Neuerungen und Perspektiven

Im Frühjahr 2013 erfolgte die CE-Zertifizierung des OPTIMIZER™ IV_s-Systems, welches im Vergleich zum Vorgängermodell OPTIMIZER™ III ein deutlich reduziertes Volumen (Abb. 5) unter Beibehaltung des bewährten Stimulationsalgorithmus aufweist. Die FDA-Zulassung steht kurz vor dem Abschluss. Korrespondierend dazu sind ein neues, portables sowie intuitiv bedienbares Ladegerät und ein modifiziertes Programmiergerät (Omni II) verfügbar.

Perspektivisch ist eine Reduktion der Elektrodenzahl anzustreben, die Effektivität der Therapie über nur eine Elektrode wird aktuell in der FIX-HF-18-Studie untersucht. Durch Modifikation des Sensing-Algorithmus kann ggf. auch auf die Vorhofelektrode verzichtet werden bzw. die CCM-Therapie auch bei Patienten mit Vorhofflimmern appliziert werden. Als Fernziel wäre die Integration in ein vorbestehendes System, z. B. als Clip-on-Device oder Kombinationsgerät mit einem ICD mit CCM-Stimulation über die ICD-Elektrode, vorstellbar [12].

Randomisierte Daten bezüglich Mortalitätsreduktion liegen derzeit noch nicht vor. Bereits erwähnte prognostische Studien zur Erhöhung des Evidenzgrades sowie zu technischen Verbesserungen sind Voraussetzungen zur Aufnahme der CCM-Therapie in offizielle Guidelines. Ein Positionspapier der „European Heart Rhythm Association (EHRA)“ bzgl. der Wertigkeit neuer elektrischer Therapieverfahren zur Behand-

lung der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung der kardialen Kontraktilitätsmodulation wird noch in diesem Jahr erwartet.

■ Zusammenfassung

Die Kardiale Kontraktilitätsmodulation ist eine Device-basierte elektrische Therapieform zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Hochamplitudige Signale während der absoluten Refraktärphase induzieren über multiple Mechanismen inklusive Modifikationen der Genexpression und Beeinflussung myokardialer Schlüsselproteine eine Steigerung der Kontraktilität. Aktuell sind weltweit > 1500 CCM-Devices erfolgreich implantiert. In randomisierten Studien wurde eine Verbesserung der Belastungskapazität und der Lebensqualität nachgewiesen. Für Patienten mit therapieresistanter Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplex ist CCM momentan außerhalb von Studien die einzige additive elektrische Therapieoption und verfügbar für alle Länder, die die CE-Zertifizierung anerkennen. Prognostische Studienergebnisse bzgl. Mortalität stehen noch aus.

Literatur:

- Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1784–9.
- Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovascular imaging* 2009; 2: 1341–9.
- Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail* 2007; 13: 137–42.
- Goliasch G, Khorsand A, Schutz M, et al. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 408–15.
- Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1307–13.
- Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 650–5.
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1019–28.
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011; 161: 329–37.
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 710–7.
- Myers J, Goldsmith RL, Keteyian SJ, et al. The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability. *J Card Fail* 2010; 16: 76–83.
- Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2008; 10: 1375–80.
- Kuschyk J, Borggrefe M. Elektrische Therapie der Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date* 2013; 1: 37–53.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ. Prof. Dr. Herwig Schmidinger
 Klinische Abteilung für Kardiologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin II
 AKH-Wien
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: herwig.schmidinger@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)