

NY BEHANDLING AV HJERTESVIKT: MODULERING AV DET AUTONOME NERVESYSTEMET OG HJERTETS KONTRAKTILITET

Alf Inge Larsen, Hjertemedisinsk avdeling, Stavanger universitetssykehus

Prognosen ved hjertesvikt har bedret seg siden begynnelsen av 1990-årene da resultater fra Framingham-undersøkelsen viste en 5 års overlevelse på ca. 33 % (1). På tross av stadig bedre, moderne behandling har disse pasientene fremdeles dårlig prognose. I USA er 1 av 9 dødsfall relatert til hjertesvikt (2). Dette skyldes bl.a. en stadig eldre befolkning, økende frekvens av diabetes, inaktivitet og overvekt (3).

Farmakologisk behandling

Moderne hjertesviktbehandling er i stor grad relatert til modulering av hormonelle systemer. ACE-hemmere ble introdusert for 25 år siden i SOLVD-studien (4). Etter dette ble betablokkere og spironolakton introdusert (5,6). I mange år var det deretter lite nytt mht. nye medikamentelle behandlingsformer før eplerenon ble lansert etter Emphasis-HF-studien (7). SHIFT-studien la grunnlag for bruk av ivabradin (8). Og endelig i 2015 viste PARADIGM-studien effekten av en ny kombinasjons-substans: angiotensin-neprilysin-hemmere (9).

Elektromekanisk behandling

Kardial resynkroniserings terapi (CRT) og implantasjon av hjertestartere (ICD) har også i betydelig grad medvirket til bedre resultater ved behandling av hjertesvikt. Imidlertid er det kun en begrenset andel pasienter som tilfredsstillt kriteriene for implantasjon av disse. I tillegg er det bare ca. 60 % av disse som er responderer etter CRT-behandling.

Hjertesvikt-syndromet

Ved akutte endringer av endediastolisk trykk (EDP) eller venstre ventrikkels funksjon som for eksempel ved akutt hjerteinfarkt, får man en endret balanse mellom det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Dette er assosiert med rekruttering av nevralt nettverk og aktivering av autonome reflekser. De initiale mekanismer er redusert vagal tonus og økt sympatikus-aktivitet med nevralt og adrenal katekolaminfrigjøring. Ved kronisk aktivitet av disse mekanismer har vi altså «a disorder of the autonomic function as well as of myocardial function».

Modulering av det autonome nervesystemet

Vagus-regulering

Kardial vagustonuser moduleres av preganglionære sentre i hjernestammen avhengig av presynaptisk input. Dette kan være signaler fra arterielle baroreseptorer/respiratoriske sensorer eller perifere input fra skjelettmuskulatur via afferente fibre i medulla.

Vagus-stimulering kan skje:

1. indirekte via stimulering av
 - a. medulla (ryggmargen) (afferente ergoseptor)
 - b. carotis-sinus-stimulering
 - o som igjen gir afferente signaler til hjernestammen for modulering av vagusaktivitet

2. direkte

- a. cervical vagusnerve-stimulering
- b. intrakardial vagal AV-knute-stimulering

Ryggmargsstimulering

Det finnes ca. 50 000 implantater med annen indikasjon enn hjertesvikt på verdensbasis. Dette gjelder bl.a. for refraktær angina pectoris, Reynauds syndrom og perifer karsykdom. Ved angina pectoris moduleres smertesignaler fra iskemiske områder i hjertet. Imidlertid ser det også ut som om denne behandlingen reduserer iskemi uten økt koronar sirkulasjon. Dette skjer via vagus-nervestimulering som synes å påvirke cytokin-NO/NOS-systemer.

Elektroden legges i peridural-rommet på nivå L1-L2 og avanseres så til ønsket nivå (T1-4). Stimuleringen skjer ved 50 Hz, 200 ms, 2 timer 3 × daglig. Generatoren legges subkutant lavt på rygg. Det er rapportert ganske høy komplikasjonsrate bl.a. pga. elektrode-migrasjon. Elektromagnetisk interferens med andre hjerte-«deviser» som f.eks. ICD er ikke helt avklart.

Ryggmargsstimulering ved hjertesvikt kan øke venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) (10), med påfølgende økning av hjerteminuttvolum (CO) og redusert perifer motstand (11). I eksperimentelle modeller er det også vist redusert frekvens av ventrikkel takykardi (VT) assosiert med redusert hjertefrekvens og blodtrykk (12) med samtidig fall av plasma-BNP og noradrenalin.

En liten klinisk observasjon-studie på 9 pasienter har bekreftet bedring av NYHA-klasse og lite interferens med ICD hos pasienter med LVEF under 35 % i NYHA-klasse 3 (13).

I «the Spinal Cord Stimulation Heart Study» (SCS-HEART) på 15 pasienter (LVEF 20-35 %, NYHA-klasse III) fant man bedret livskvalitet, lavere NYHA-klasse, bedret VO_{2peak} og redusert endesystolisk volum i venstre ventrikkel (14). I en større enkeltblindet studie på 250 pasienter var resultatet nøytralt mht. endring av VO_{2peak} , LVEF eller BNP (DEFEAT-HF (Medtronic) (15).

Carotis sinus-modulering

Carotis sinus-modulering kommer inn under baroreseptor-stimulering (BAT).

Afferente fibre fra carotis-sinus går til hjernestammen og er koplet til efferente vagale fibre som gir en refleks ved endring av blodtrykk. Ved hjertesvikt er denne refleksen ødelagt, og man får en redusert parasympatikus-tonus.

En iridium elektrode plasseres på a. carotis og koples til en generator som plasseres over musculus pektorales. Det gis en konstant stimulering med fast spenning og variabel strøm 2, 5, 8 mA til sinus caroticus. Eksperimentelle data har vist redusert blodtrykk og hjertefrekvens som manifesterer seg i en økt overlevelse i en hjertesvikt-modell på hund. Det er videre antydnet reversert remodelerings-prosesser, normalisering av beta 1-reseptor-tetthet i hjertet og redusert katekolamin-nivå i serum (16,17).

I en klinisk studie på 11 pasienter med LVEF under 40 %, NYHA-klasse III og på optimal medisinsk terapi (OMT) viste 6 måneders BAT bedret baroreflekssensitivitet, LVEF, NYHA-klasse og 6 minutters gang test (6 MWT) assosiert med redusert muskel sympatisk aktivitet (18). Flere større studier som I XR-1 Heart Failure-studien hos pasienter med LVEF under 30 % i NYHA-klasse III på stabil medisinsk optimal behandling er på vei. I tillegg evalueres også denne type behandling hos pasienter med hjertesvikt med bevart systolisk funksjon av venstre ventrikkel i HOPE4H-studien (19).

Direkte vagusstimulering

Etter kirurgisk blottlegging av vagus legges en elektrode rundt nerven. Elektroden tunnelleres under clavícula og koples til en generator. Det legges også en ledning til høyre ventrikkel.

Det er vist antiarytmisk effekt assosiert med påvirkning av ventrikulær refraktærperiode og reduksjon av connexin-degenerasjon (20) med påfølgende redusert ventrikulær ektopisk aktivitet. Reduksjon av hjertefrekvens er direkte assosiert med bedre prognose og redusert fibrose i hjertemuskel. Direkte vagusstimulering er også assosiert med en antiinflammatorisk effekt med reduserte serumnivåer

av TNF, interleukin (II) 6 og C-reaktivt protein (CRP) (21). I en studie på 32 pasienter i NYHA-klasse 2 - 4, og LVEF under 35 % har man funnet bedret livskvalitet og lett økning av LVEF (22). Imidlertid kunne dette ikke bekreftes i en større studie (NECTAR HF) på 96 pasienter i NYHA-klasse 2 - 3 med LVEF under 35 % (ESC 2014). En større studie, INOVATE HF, på 650 pasienter er under planlegging (INOVATE-HF; NCT 01303718).

Intrakardial vagus-stimulering

Vagus kan også stimuleres direkte i hjertet ved det såkalte IRGP (inferior right ganglionated plexus) som ligger mellom sinus coronarius ostium og vena cava inferior. Det er lite data på dette foreløpig

Renal denervasjon

Renal denervasjon er velkjent for behandling av refraktær hypertensjon, selv om kliniske resultater er relativt skuffende. Ablasjon av både efferente og afferente nerver gir redusert noradrenalin (NE) spill-over og reduserte aktivitet i renin-angiotensin-systemet med samtidig reduksjon av sympatisk input til CNS og til hjertet. Eksperimentelle data ved hjertesvikt viser mulig reduksjon av LVEDP og økning av LVEF. Kliniske data bekrefter dette i studier på hypertensive pasienter med hjertesvikt.

Modulering av hjertets kontraktilitet

Ved denne terapien leveres to ikke eksitatoriske bifasiske pulser à 7 Volt/20 ms i refraktærperioden 30 ms etter QRS-komplekset: «Cardiac Contractility Modulation (CCM™) Signals». Systemet implanteres som en vanlig pacemaker med en atrieelektrode og to ventrikkelektroder. Denne pulsen gir stort utslag på overflate-EKG. CCM-signalene brer seg ut i et elipsoid område i myokard.

Mekanismene er tredelte over tid. Den umiddelbare lokale effekten er knyttet til aktivering av nøkkelpoteiner for kontraktilitet som fosforylering av fosfolamban (PBL). Dette fører til en forbedret celle-funksjon med bedret kontraktilitet knyttet til Ca²⁺-sirkulasjon. I løpet av timer skjer en regional aktivering som etter hvert blir global og som inkluderer modulering av

genaktivering som kan relateres til reversering av føtal genekspressjon til voksen individ-ekspressjon. Man har sett en økning av SERCA 2a, PBL, ryanodin-reseptor (RYR) 2 og myosin HC. Over måneder brer denne effekten seg i hele myokard med global reversering av remodellering.

Bedrede venstre ventrikkel-mål og -funksjon er også vist i kliniske studier (23). Også VO_{2peak} og livskvalitet synes å bli bedre (FIX-CHF-4- og 5-studiene) (24,25).

Flere studier ser nå på langtidsresultater, og det gjøres subgruppeanalyser mht. hvem som egentlig kan profittere på denne behandlingen. Flere pasientgrupper kan dessverre ikke dra nytte av dette nye prinsippet. Det inkluderer pasienter med permanent atrieflimmer, mekanisk trikuspidalklaff, pacemaker-avhengige og de med manglende venøse tilganger.

Oppsummering

Neuromodulering er kanskje ikke en «fall-back»-modus når optimal medisinsk behandling ikke virker. Man bør kanskje initiere disse terapiformene tidligere i forløpet for korreksjon av autonom ubalanse. Man kan på denne måten også forbygge maligne arytmier. Til forskjell fra tidligere «device-terapi» vil noen av disse terapiformene muligens være til nytte også ved hjertesvikt med bevart EF (HFpEF). Flere av systemene er også brukt i andre sammenhenger (ryggmargsstimulering ved angina pectoris). Imidlertid foreligger det få store kliniske studier, noe som er helt nødvendige for å dokumentere sikker klinisk effekt over tid. Flere lovende medikament-studier som reduserte noradrenalin/sympatikusaktivitet har blitt stoppet prematurt pga. økt dødelighet i terapigruppen når de er testet i store, randomiserte, kontrollerte fase 3-studier.

Referanser

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner

- MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-97
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399-410
 3. Wiener JM, Tilly J. Population ageing in the United States of America: implications for public programmes. *Int J Epidemiol*. 2002;31:776-81
 4. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 5. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:295-302.
 6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 7. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
 8. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
 9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
 10. Kujacic V, Eliasson T, Mannheimer C, Jablonskiene D, Augustinsson LE, Emanuelsson H. Assessment of the influence of spinal cord stimulation on left ventricular function in patients with severe angina pectoris: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993;14:1238-44.
 11. Gersbach PA, Hasdemir MG, Eeckhout E, von Segesser LK. Spinal cord stimulation treatment for angina pectoris: more than a placebo? *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1100-4.
 12. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 2005;111: 3217-20.
 13. Torre-Amione G, Alo K, Estep JD, Valderrabano M, Khalil N, Farazi TG, Rosenberg SP, Ness L, Gill J. Spinal cord stimulation is safe and feasible in patients with advanced heart failure: early clinical experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:788-95.
 14. Tse HF, Turner S, Sanders P, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. *Heart Rhythm* 2015;12:588-95.
 15. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, Caraway D, Mann DL, Mannheimer C, Van Buren P, Linde C, Linderoth B, Kueffer F, Sarazin SA, DeJongste MJ; DEFEAT-HF Trial Investigators. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4:129-36.
 16. Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, et al. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:65-70.
 17. Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, Hiser BA, Anderson NR, Kieval R, Irwin ED, Serdar DJ, Peuler JD, Rossing MA. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension* 2007;50:904-10.
 18. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, Lovett EG, Mancia G, Grassi G. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemo-

- dynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:977-83.
19. Georgakopoulos D et al. Chronic baroreflex activation: a potential therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2011;17:167-78.
 20. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation* 2005;112:164-70.
 21. Calvillo L1, Vanoli E, Andreoli E, Besana A, Omodeo E, Gnechi M, Zerbi P, Vago G, Busca G, Schwartz PJ. Vagal stimulation, through its nicotinic action, limits infarct size and the inflammatory response to myocardial ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58:500-7.
 22. De Ferrari GM1, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J, Raspopovic S, Klein H, Swedberg K, Schwartz PJ; CardioFit Multi-center Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:847-55.
 23. Yu CM1, Chan JY, Zhang Q, Yip GW, Lam YY, Chan A, Burkhoff D, Lee PW, Fung JW. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1341-9.
 24. Borggrefe MM1, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1019-28.
 25. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Kadish A; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. 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.