

Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 15
ISSN online 1998-0469

Kardiale Kontraktilitätsmodulation bei medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

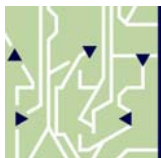
AutorInnen: Christopher Adlbrecht
Philipp Radlberger
Rosemarie Felder-Puig
Literaturrecherche: Beate Guba

Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 15
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Kardiale Kontraktilitätsmodulation.....	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	5
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien.....	7
2.3 Literatursuche.....	8
2.4 Literatúrauswahl	9
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4 Datenextraktion	11
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	11
4.2 Wirksamkeit.....	14
4.3 Sicherheit	15
5 Stärke der Evidenz.....	17
6 Empfehlung.....	19
7 Literaturverzeichnis.....	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2- 1: Einschlusskriterien	7
Tabelle 4.1- 1: Darstellung der Studienergebnisse.....	12
Tabelle 5.1- 1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Kontraktilitätsmodulation	18
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4- 2: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree).....	9
---	---

1 Kardiale Kontraktilitätsmodulation

1.1 Hintergrund

Die Herzinsuffizienz stellt ein häufiges Endstadium einer Schädigung des Herzmuskels durch unzureichende Blutversorgung, wie bei einem Herzinfarkt, nutritiv-toxischen Einflüssen oder anderen Faktoren dar. Das Hauptsymptom ist die Atemnot, die durch eine stark herabgesetzte Herz-Pumpfunktion bzw. die dadurch mitbedingte Stauung der Lungen ausgelöst wird. PatientInnen mit Herzinsuffizienz werden nach Diagnosestellung häufig wegen immer wiederkehrender Verschlechterung ihres Zustandes rehospitalisiert [1, 2].

Mehrere Studien in unterschiedlichen Ländern haben die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie mit Angiotensin-Converting Enzym Hemmern, β -Blockern und Aldosteronantagonisten gezeigt. Für PatientInnen mit anhaltender Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie wurden geräteabhängige, elektrische oder mechanische Behandlungsformen wie die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) oder Herzunterstützungssysteme entwickelt [2-5]. Das vorliegende Assessment beschäftigt sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit der CCM.

**Herzinsuffizienz mit
Hauptsymptom
Atemnot**

**Standardtherapie
medikamentöse
Behandlung**

1.2 Beschreibung der Leistung

Bei der Kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) werden innerhalb der absoluten Refraktärphase nicht-exzitatorische Impulse an das Herz abgegeben, die sich von Schrittmachersignalen dadurch unterscheiden, dass sie keine Herzaktion auslösen, sondern dazu dienen, die Kontraktilität der Herzmuskulatur in der nachfolgenden Systole zu steigern. Nach Implantation des Gerätes, Programmierung, Überprüfung und Überwachung unter stationären Bedingungen wird der/die PatientIn in das häusliche Umfeld entlassen. Eine weitere Überwachung und Anbindung an eine kardiologische Abteilung ähnlich der der Schrittmacherüberwachung ist erforderlich, jedoch engmaschiger [6].

**Kardiale Kontraktilitäts-
modulation**

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Für die CCM kommen PatientInnen mit einem normal breiten QRS-Komplex im Elektrokardiogramm in Frage. PatientInnen mit verbreitertem QRS-Komplex werden mit einer speziellen Ultraschalluntersuchung für eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) evaluiert.

Therapieziel ist eine Verbesserung der durch die Herzinsuffizienz verursachten Beschwerden und Leistungseinschränkungen, die die Lebensqualität erheblich reduzieren. Im Einzelfall könnte mit der CCM auch eine drohende Herztransplantation vermieden oder zumindest hinausgezögert werden.

**PatientInnen mit
normal breiten QRS-
Komplex**

**Therapieziel ist
Verbesserung der
Lebensqualität**

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz und Kosten gemäß eingereichtem Vorschlag

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag wurde die Leistung im Vorjahr 25-mal erbracht. Die Kosten belaufen sich auf 17.278 Euro pro Anwendung.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist die kardiale Kontraktilitätsmodulation bei Versagen der konservativen medikamentösen Therapie von PatientInnen mit Herzinsuffizienz und normalem QRS-Komplex im Elektrokardiogramm wirksam und sicher im Vergleich zu keiner Intervention?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2- 1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz, NYHA Stadium \geq II und normal breitem QRS-Komplex im EKG
Interventionen	Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM)
Kontrollinterventionen	Optimale medikamentöse Therapie
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: Lebensqualität (gemessen z.B. mit dem MLWHFQ) Leistungsfähigkeit (maximale Sauerstoffaufnahme Kapazität, NYHA-Klasse bzw. 6-Minuten-Gehtest) Sicherheit: Komplikationen, Mortalität
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 18.1.2007 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ All EBM Reviews via Ovid
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Die Suche wurde in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 38 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Herstellerinformationen

An den Hersteller des Optimizer™ III-Systems (des für die CCM relevanten Medizinprodukts) wurden eine Anfrage bzgl. Literatur und Informationen gestellt; es erfolgte unter anderem die Zusendung einer aktuellen randomisierten Studie, die jedoch auch bei der Handsuche identifiziert worden war.

Ingesamt 39 Arbeiten identifiziert

Die 38 in der systematischen Suche identifizierten Arbeiten konnten mittels Handsuche durch 1 Arbeit ergänzt werden.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 39 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

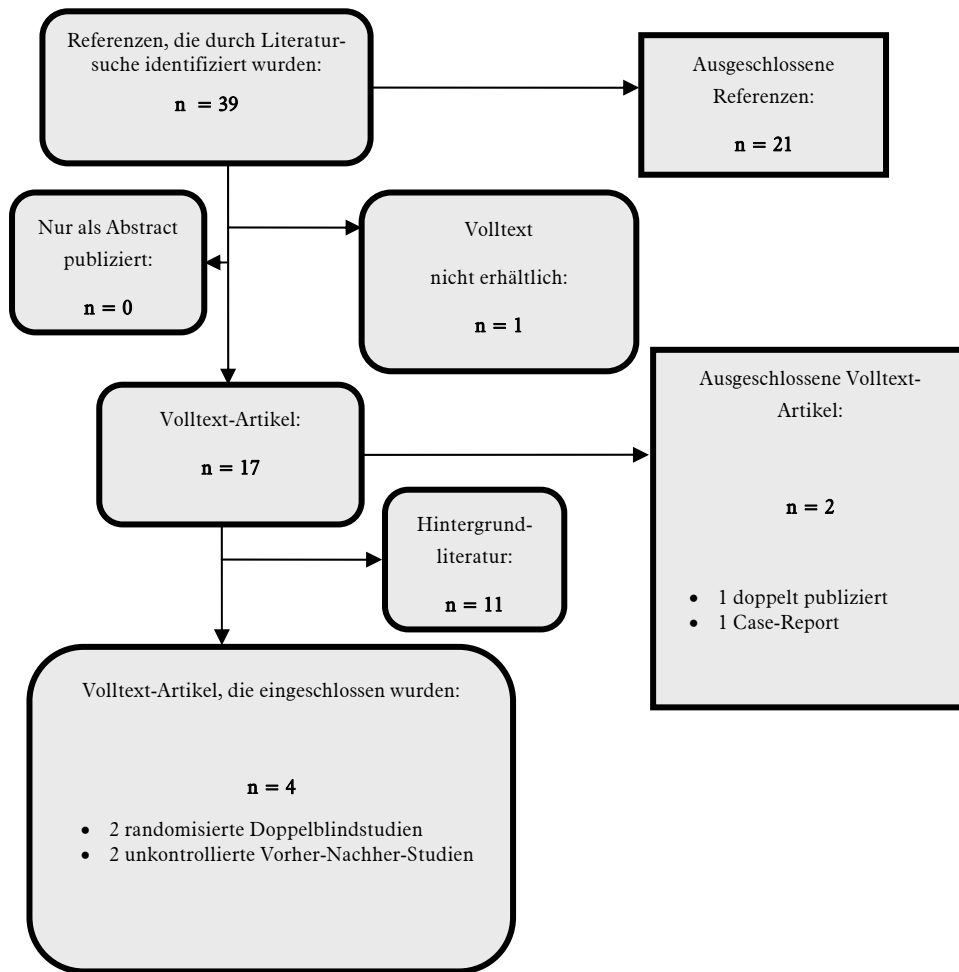


Abbildung 2.4- 1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [7].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen 2 Studien mit der Kontroll-Intervention medikamentöse Standardtherapie und Sham-Behandlung (Gerätimplantation ohne Impulsabgabe) vor [8, 9]. Zusätzlich liefern 2 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit und Sicherheit [4, 10]. Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

Zwei kontrollierte Studien verfügbar

Tabelle 4.1- 1: Darstellung der Studienergebnisse

Autor, Jahr [Ref]	Borggreffe, 2008 [8]	Neelagaru, 2006 [9]	Stix 2004 [10]	Pappone, 2004 [4]
Land	International	USA	International	International
Sponsor	Firma	Firma	Firma	Firma
Design	Randomisierte Cross-over Studie, doppelblind	RCT, doppelblind	unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	
PatientInnen	n=164 (informed consent von 181, Implantationsprozedur in 178, 164 randomisiert); 25 w, 139 m; 24% NYHA-Klasse* II, 76% NYHA-Klasse III	n=49 (informed consent von 107, Implantationsprozedur in 52, 49 randomisiert); 15 w, 34 m; NYHA-Klasse III oder IV	n=25; 2 w, 23 m; alle NYHA-Klasse III	n=13; 0 w, 13 m; alle NYHA-Klasse III
Alter (Jahre)	ø 59	ø 56 (Interv.) und ø 60 (Kontr.)	ø 62	ø 63
Intervention / Kontrollintervention	Gruppe 1: n=80, 3 Mon. CCM, 3 Mon. Sham-Behandlung** Gruppe 2: n=84, 3 Mon. Sham-Behandlung**, 3 Mon. CCM	CCM / Sham-Behandlung**		
Follow-up (Wochen)	24	24	8	8+24
VO ₂ max mL/kg/min ***	Verbesserung in beiden Gruppen nach 3 Mon. um ca. 0,4 Verschlechterung in Sham-Gruppe nach 6 Mon. um 0,9 Verbesserung in CCM-Gruppe nach 6 Mon. um 0,2	Verbesserung in beiden Gruppen um 0,8-1,2 (kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen)	NV	Verbesserung um 1,2 (8 Wo) bzw. 2,5 (24 Wo)

Autor, Jahr [Ref]	Borggrefe, 2008 [8]	Neelagaru, 2006 [9]	Stix 2004 [10]	Pappone, 2004 [4]
Lebensqualität (MLWHFQ)	Verbesserung in beiden Gruppen nach 3 Mon. um 10-12 Scores (CCM geringfügig besser) Verschlechterung in Sham-Gruppe nach 6 Mon. um 5 Scores Verbesserung in CCM-Gruppe nach 6 Mon. um 1 Score	Verbesserung in beiden Gruppen um 16-18 Scores, kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen	Verbesserung um 18 Scores	Verbesserung um 18 (8 Wo) bzw. 29 Scores (24 Wo)
6-Minuten Gehstest	Verbesserung in beiden Gruppen nach 3 Mon. um 11-17 Meter (CCM geringfügig besser) Verschlechterung in Sham-Gruppe nach 6 Mon. um 6 Meter Verbesserung in CCM-Gruppe nach 6 Mon. um 20 Meter	Verbesserung in CCM-Gruppe um 50, in Sham-Gruppe um 35 Meter (kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen)	Verbesserung um 54 Meter	Verbesserung um 59 (8 Wo) bzw. 80 Meter (24 Wo)
Auswurffraktionszunahme	NV	Minimale Verbesserung in beiden Gruppen um 1,3-1,8 (kein signifikanter Unterschied)	Verbesserung um 6%	Verbesserung um 6% (8 Wo) bzw. 14,2% (24 Wo)
Komplikationsraten allgemein	52% (93/178 PatientInnen mit Implantationsprozedur)	40% (21/52 PatientInnen mit Implantationsprozedur)	48% (12/25)	31% (4/13)
davon Infektion des Implantats	3,0% (5/166 Implantierten)	4,1% (2/49 Implantierten)	0,0% (0/25)	7,7% (1/13)
Mortalität	3,4% (6/178 PatientInnen mit Implantationsprozedur)	4,0% (2/52 PatientInnen mit Implantationsprozedur)	8,0% (2/25)	0,0% (0/13)
Drop out Rate	9/164 Randomisierten	0/49	0/25	0/13

Abkürzungen: w = weiblich, m = männlich; MLWHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NV = keine Daten oder Information vorhanden

* NYHA-Klasse = Maß für Leistungsfähigkeit der PatientInnen (je niedriger Klasse, umso leistungsfähiger)

** Sham-Behandlung = Geräteimplantation ohne Impulsabgabe

*** VO₂max = maximale Sauerstoffaufnahme (Maß für potentielle Ausdauerleistung)

Studienpopulation Eingeschlossen wurden PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Ausschlusskriterien waren Vorhofflimmern oder ein rezenter Herzinfarkt. Weiters waren PatientInnen, die für eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) geeignet waren, von den Studien ausgeschlossen. Bei der Implantation wurde direkt das individuelle Ansprechen des linksventrikulären Drucks auf die Stimulation im Rahmen der Implantationsprozedur getestet und nur bei Überschreitung eines Grenzwertes das System letztendlich belassen bzw. das Individuum in die Studiauswertung eingeschlossen.

4.2 Wirksamkeit

2 RCTs mit guter interner Validität

Für die CCM Therapie liegen zwei RCTs mit Doppelverblindung vor [8, 9]. Bei beiden Studien wurden patientenrelevante Endpunkte gemessen; abgesehen von der zu kleinen Stichprobe in [9] weisen beide eine gute interne Validität auf. In der Studie von Neelagaru et al. ergaben sich im 6-Minuten-Gehtest sowie bei der maximalen Sauerstoffaufnahme Verbesserungen mit CCM, allerdings waren diese gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant [9]. Bei anderen Parametern (Lebensqualität, Auswurfraction) gab es in beiden Gruppen die selben Verbesserungen, was als Placeboeffekt zu werten ist [11]. Auch in der Studie von Borggreffe et al. mit Cross-over Design konnte ein Placeboeffekt beobachtet werden, da sich in den ersten 3 Monaten auch die Werte in der Nichtbehandlungsgruppe verbesserten [8]. In der anschließenden Cross-over Phase zeigte sich aber, dass die Behandlung insgesamt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Sauerstoffaufnahme und der Lebensqualität der PatientInnen führte.

2 unkontrollierte Vorher-Nachher- Studien

Vor diesem Hintergrund müssen die Ergebnisse aus den beiden Vorher-Nachher-Studien [4, 10] (siehe Tab. 4.1-1) relativiert werden. Die patientenrelevanten Effekte sind zwar durchwegs höher als in den RCTs; dies ist aber wahrscheinlich durch fehlende Kontrolle und Verblindung sowie Regression zum Mittelwert bedingt.

beobachtete Veränderungen klinisch relevant?

Die Frage ist, ob die in den RCTs beobachteten Effekte eine klinische Relevanz haben. Während sich die Sauerstoffaufnahme in den Behandlungsgruppen um max. 1,2 ml/kg/min verbesserte, betrug sie bei anderen add-on Behandlungen zur Standardtherapie bei HerzinsuffizienzpatientInnen 3,7 ml/kg/min [12] bzw. in Studien mit ACE-Hemmern 2,1 ml/kg/min [13]. Allgemein werden Gruppenunterschiede von ca. 1 ml/kg/min als klinisch relevant angesehen [14], die in den vorliegenden RCTs nicht erreicht wurden. Für das Lebensqualitätsinstrument MLWHFQ wurde ein Unterschied von 5 Punkten als klinisch signifikant vorgeschlagen [15], ein Gruppenunterschied, der nur in einem der beiden RCTs erreicht wurde. Zum Vergleich fanden sich bei anderen Studien mit HerzinsuffizienzpatientInnen Unterschiede von 9 [2] oder 14 [16] zwischen den Therapiegruppen.

4.3 Sicherheit

Die Komplikationsraten lagen in den randomisierten Studien zwischen 40% [9] und 52% [8], in den beiden nicht kontrollierten Studien zwischen 31% [4] und 48%. [10] Eine Infektion des Implantats trat in 0%-7,7% auf.

Im RCT von Borggrefe et al. verstarben 3,4% (6/178) PatientInnen mit Implantationsprozedur. Während des Beobachtungszeitraums befanden sich davon 2 in der Placebo („off“) Phase und 2 in der CCM Phase. Insgesamt betrug die 6-Monats-Mortalität 0%-8%. Langzeitdaten liegen nicht vor.

Komplikationen

6-Monats-Mortalität
0-8%

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet [7]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in Tabelle 5.1-1 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der untersuchten Techniken niedrig.

Stärke der Evidenz nach GRADE

niedrige Evidenzstärke für Intervention

Tabelle 5.1- 1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Kontraktilitätsmodulation

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes**	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Vergleichende Wirksamkeit: Zunahme der Sauerstoffaufnahme (VO₂max)							
2/ 213	Randomisiert, doppelblind	gut	ja	ja	+ 0,6 bis +1,2 ml/kg/min vs. - 0,5 bis +0,8 ml/kg/min; klinisch wenig relevant	keine	niedrig
Wirksamkeit: Zunahme der Sauerstoffaufnahme (VO₂max)							
1/ 13	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppe	ja	ja	+2,5 ml/kg/min	keine	sehr niedrig
Vergleichende Wirksamkeit: Verbesserung der Lebensqualität (MLWHFQ)							
2/ 213	Randomisiert, doppelblind	gut	ja	ja	(1) +13 vs. +5 Scores; klinisch relevanter Unterschied (2) +18 vs. +16 Scores; klinisch wenig relevant	keine	niedrig
Wirksamkeit: Verbesserung der Lebensqualität (MLWHFQ)							
2/ 38	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	+18 bis +29 Scores	keine	sehr niedrig
Sicherheit: Infektion des Implantats							
4 / 251	2 RCTs, 2 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien	gut	ja	ja	0 2,8%	keine	niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

** Verbesserungen sind mit +, Verschlechterungen mit - gekennzeichnet

6 Empfehlung

Aktuell läuft in den USA ein großer Multicenter-RCT (FIX-CHF-5, Studie-
nende voraussichtlich April 2008), dessen Ergebnisse abgewartet werden
müssen. Deshalb empfehlen wir derzeit *keine* Aufnahme in den Leistungs-
katalog. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-
Nutzen der CCM beurteilen zu können. In Tab. 6-1 ist das Schema darge-
stellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist mar-
kiert.

**Derzeit keine Aufnahme
von CCM in den
Leistungskatalog**

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhan- dene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten In- tervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der eva- luierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung emp- fohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise a- ber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Howlett JG, Johnstone DE, Sketris I, O'Reilly M, Horne GS, Cox JL. Identifying opportunities to address the congestive heart failure burden: the Improving Cardiovascular Outcomes in Nova Scotia (ICONS) study. *Can J Cardiol.* 2003 Mar 31;19(4):439-44.
- [2] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
- [3] Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G, 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. *American Journal of Cardiology.* 2002 Dec 15;90(12):1307-13.
- [4] Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study.[see comment]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2004 Apr;15(4):418-27.
- [5] Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):741-7.
- [6] Huschak G, Schmidt-Runke H, Ruffert H. Anaesthesia and cardiac contractility modulation. *European Journal of Anaesthesiology.* 2007 Oct;24(10):819-25.
- [7] Methodenmanual des LBI-HTA. <http://eprintshtalbgacat/713/>.
- [8] Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008 Feb 12;12:12.
- [9] Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration.[see comment]. *Heart Rhythm.* 2006 Oct;3(10):1140-7.
- [10] Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure.[see comment]. *European Heart Journal.* 2004 Apr;25(8):650-5.
- [11] Sinha SK, Calkins HG. Cardiac contractility modulation: A new technologically advanced placebo?[see comment][comment]. *Heart Rhythm.* 2006 Oct;3(10):1148-9.
- [12] Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2136-44.
- [13] Guazzi M, Palermo P, Pontone G, Susini F, Agostoni P. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 Nov 1;84(9):1038-43.
- [14] Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in

- anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 20;49(7):753-62.
- [15] Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail.* 1995 Jun;1(3):201-6.
- [16] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):873-80.