

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Cardiac Contractility Modulation (CCM)

Steinwender C, Schwarz S, Reiter C
Fellner A, Saleh K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(3-4), 78-82

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

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Cardiac Contractility Modulation (CCM™)

C. Steinwender, S. Schwarz, C. Reiter, A. Fellner, K. Saleh

Kurzfassung: Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM™) ist eine Device-basierte (OPTIMIZER®-System) Therapieoption für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF 25–45 %), NYHA-Klasse III/IV trotz optimierter medikamentöser Therapie und keiner CRT-Indikation. Gemäß vorhandener Evidenz kann die CCM™ hierbei die Lebensqualität und den Funktionsstatus verbessern. Eine Reduktion von Hospitalisationen und Mortalität ist nur bei bestimmten Patientengruppen (v. a. der mit größerer EF) zu erwarten.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, reduzierte Linksventrikelfunktion, Kardiale Kontraktilitätsmodulation, Gerätetherapie, NYHA-Stadium

Abstracts: Cardiac Contractility Modulation. Cardiac Contractility Modulation (CCM) is a device-based (Optimizer System) therapy option for patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (25–45%) in NYHA class III/IV despite optimized medical therapy and without fulfilling the criteria for cardiac resynchronization therapy (CRT). Published data

provide evidence that CCM improves functional status and quality of life. A reduction in hospitalizations and mortality can only be expected in patients with heart failure but more preserved ejection fraction. *J Kardiologie* 2021; 28 (3–4): 78–82.

Keywords: Heart Failure, reduced left ventricular ejection fraction, Cardiac Contractility Modulation, Device Therapy NYHA class

■ Einleitung

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt in industrialisierten Ländern je nach Definition 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung und > 10 % der Population der Über-70-Jährigen [1–4].

Die jährliche Hospitalisierungsrate von Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 32–44 %.

Etwa die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose, vor allem durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder am plötzlichen Herztod [5].

Gängige Therapieoptionen für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben zum Ziel, die Linksventrikelfunktion, Morbidität (Lebensqualität, Belastbarkeit, Hospitalisationen) und Mortalität positiv zu beeinflussen. Zu diesen Optionen gehören neben einer optimierten medikamentösen Therapie je nach Notwendigkeit auch die interventionelle oder operative Revaskularisation und Herzklappentherapie sowie die kardiale Device-Therapie.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei NYHA-II–IV-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) ≤ 35 % und breiten (>150 ms) QRS-Komplexen Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen und die Gesamtmortalität reduzieren kann [6–8].

Etwa 30 % der Patienten mit CRT profitieren allerdings als „non-responder“ nicht von dieser Therapie. Zahlenmäßig noch bedeutsamer ist jedoch die Tatsache, dass etwa 50 % der Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz nicht alle Kriterien für eine CRT erfüllen („non-indication“). Die Gesamtheit dieser Patienten („non-responders“ und „non-indication“) hat gemäß vorliegender Evidenz nur wenige Therapie-Optionen durch (andere) implantierbare kardiale

Devices, um die Lebensqualität zu erhöhen bzw. die Morbidität und eventuell Mortalität zu senken.

Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (cardiac contractility modulation, CCM™) ist eine Device-basierte Methode, bei der während der myokardialen Refraktärzeit über Schrittmachersonden hochenergetische Impulse an das rechtsventrikuläre Septum abgegeben werden. Dadurch kommt es sowohl lokal (erhöhter Ca⁺⁺-Einstrom) als auch fern der Stimulationselektroden (Genexpression, Proteinregulation, Dämpfung des Sympathikotonus) zu einer Steigerung der linksventrikulären Kontraktilität und einem reversen Remodelling ohne Erhöhung des myokardialen O₂-Verbrauchs.

■ CCM™-Therapie

Die CCM™-Therapie wird mittels des nunmehr in 5. Generation erhältlichen OPTIMIZER® Smart-Systems (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) vermittelt, das aus einem programmierbaren Impulsgenerator (69 × 47 × 11 mm, Abb. 1) mit transkutan aufladbarem Lithium-Ionen-Akku und 2 herkömmlichen aktiv fixierten ventrikulären Schrittmachersonden besteht. Die ursprünglich für das Timing der Stimulation notwendige zusätzliche Vorhofsonde wird seit der Implementierung neuer Stimulationsalgorithmen so gut wie nicht mehr implantiert. Zum System im weiteren Sinne gehören auch das transkutane Ladegerät (wird dem Patienten mitgegeben; Ladezyklus 1×/Woche für ca. 2 Stunden; etwa 2000 Ladezyklen möglich) und ein an der Klinik verbleibendes Programmiergerät.

Wie in Abbildung 2 zu sehen, wird der in der myokardialen Refraktärphase abgegebene CCM™-Stimulus durch eine programmierbare Anzahl aufeinander folgender Impulse gebildet, die jeweils 2 Phasen mit entgegengesetzter Polarität aufweisen. Es können 1, 2 oder 3 Impulse pro Stimulus programmiert werden, eine Spannung zwischen 4,0 und 7,5 V und eine Dauer der Impuls-Phasen zwischen 5,14 und 6,6 ms. Die Dauer eines gesamten Stimulus beträgt damit etwa 20 ms.

Durch Analyse der wahrgenommenen Herzereignisse bestimmt der OPTIMIZER®, ob CCM™-Stimuli abgegeben werden. Wenn alle Timing-Kriterien erfüllt sind und damit z. B. ventrikuläre Extrasystolen ausgeschlossen werden können, er-

Eingelangt und angenommen am 13.12.2020

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: Prim. PD. Dr. Clemens Steinwender, FESC, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität Linz, A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9; E-Mail: clemens.steinwender@kepleruniklinikum.at

folgt die Abgabe von CCM™-Stimuli auf einer „beat-to-beat“-Basis. Obwohl die CCM™-Therapie im Prinzip 24 Stunden möglich wäre, haben die meisten klinischen Studien diese auf 3, 5 oder 7 nicht zusammenhängende Stunden pro Tag begrenzt. Der treibende Faktor für diese reduzierte Dosierung ist die Leistungsfähigkeit des Akkus. Die Hochspannungseinstellung in Kombination mit der langen Dauer des einzelnen Stimulus erfordert wesentlich mehr Energie als herkömmliche Herzschrittmacher oder CRT-Geräte.

Im Laborversuch konnte gezeigt werden, dass die CCM™-Therapie eine Phosphorylierung myokardialer Proteine bewirkt, was sowohl zu einer Steigerung der Kontraktilität als auch einer veränderten Genexpression führt. Dadurch kommt es zu einer teilweisen Korrektur des bei chronischer Herzinsuffizienz aktiven fetalen Genprogramms mit Wiederherstellung des physiologischen adulten Genprogramms, was in besserer Ca^{++} -Homöostase sowie einem geringeren O_2 - und Energieverbrauch als auch einer reduzierten Apoptoserate resultiert. Diese Effekte werden im weiteren Verlauf auch in entfernten Myokardarealen beobachtet, wodurch ein reverses Remodelling begünstigt und eine Erhöhung der Inotropie ohne vermehrtem myokardialen O_2 -Verbrauch gewährleistet wird [9–11].

■ Studienlage

Seit den ersten Publikationen im Jahr 2001 wurden mehr als 60 Studien mit insgesamt mehreren Tausend Patienten mit CCM™-Therapie veröffentlicht. Erwähnt werden sollen hier auch die frühen und wichtigen Beiträge der Wiener Arbeitsgruppe (Prof. H. Schmidinger, Prof. G. Stix, Prof. G. Goliasch) [11–14].

Den ersten „proof-of-concept“ Durchführbarkeits- und Sicherheitsstudien folgte mit der FIX-CHF-3-Studie der Nachweis einer klinischen Verbesserung der CCM™-Patienten und damit die CE-Zulassung [12, 14].

Wesentliche klinische Ergebnisse zur Bewertung von Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit der CCM™-Therapie stammen aus der FIX-HF-4-Studie und der FIX-HF-5-Studienreihe mit mehreren Hundert eingeschlossenen Patienten: die FIX-HF-5-Feasibility-Study (Phase I), die FIX-HF-5-Pivotal-Study (Phase II) und die FIX-HF-5C-Confirmatory-Study [13, 15].

In diesen prospektiven, multizentrischen Studien wurden Patienten mit NYHA-Klasse III/IV, $\text{EF} \leq 35\%$ und schmalem QRS-Komplex zu optimierter medikamentöser Therapie alleine oder mit zusätzlicher CCM™-Therapie randomisiert.

Nachdem sich in der FIX-HF-5-Pivotal-Study zeigte, dass Patienten mit einer $\text{EF} < 25\%$ kaum von der CCM™-Therapie



Abbildung 1: OPTIMIZER®-Smart zur CCM™-Therapie. (Nachdruck mit Genehmigung von Impulse Dynamics.)

profitierten, wurden in der anschließenden FIX-HF-5C-Studie nur Patienten mit NYHA-Klasse III/IV, schmalen QRS-Komplexen und einer EF zwischen 25 % und 45 % inkludiert. Wieder erfolgte eine Randomisierung zu optimierter medikamentöser Therapie oder zusätzlicher CCM™-Therapie. Die Mehrheit der Patienten war in NYHA Klasse III und etwa 2/3 hatten eine ischämische Kardiomyopathie.

Die primären und sekundären Sicherheitsendpunkte (Freiheit von Device- und Implantations-bezogenen Komplikationen, Mortalität, Hospitalisationen, Verschlechterung der Herzinsuffizienz) wurden erreicht.

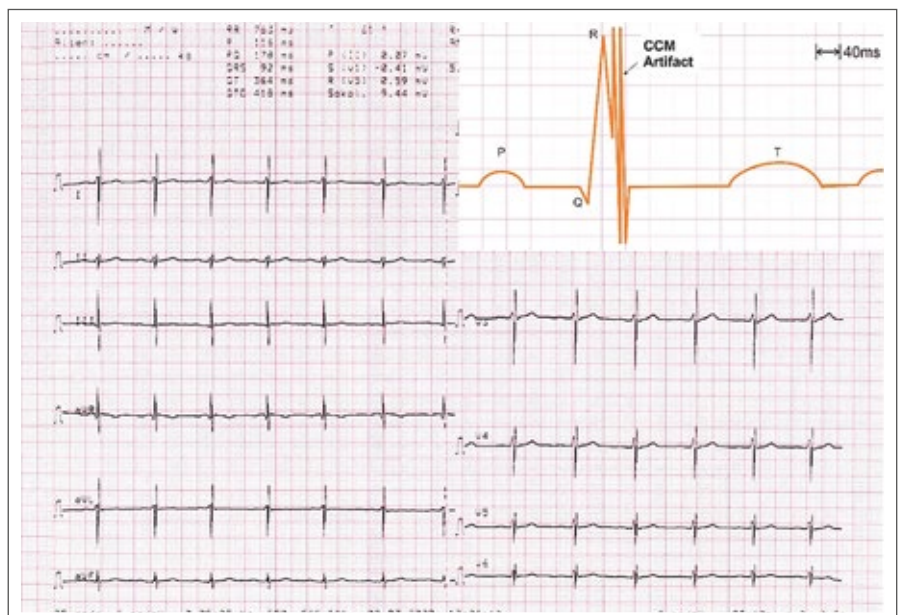


Abbildung 2: EKG eines CCM™-Patienten. CCM™-Artefakte in der zweiten Hälfte der QRS-Komplexe. Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz. (Nachdruck mit Genehmigung von Impulse Dynamics.)

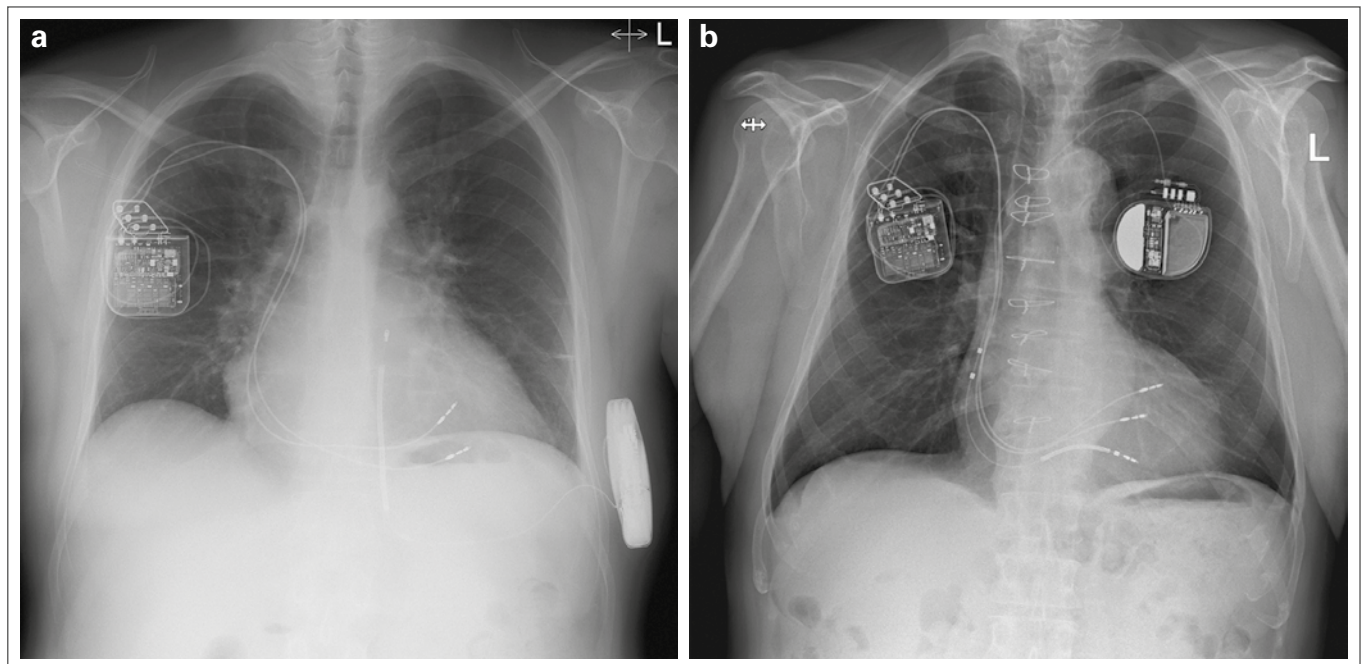


Abbildung 3: (a): CCM™-Patient mit subkutanem ICD (a.p. Thorax-Röntgen); (b): CCM™-Patient mit VDD-ICD (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der mittlere Unterschied in der maximalen O_2 -Aufnahme (peak VO_2) zwischen der CCM™- und der Kontrollgruppe nach 24 Wochen. Dieser zeigte sich in der CCM™-Gruppe verglichen zur Kontrollgruppe signifikant verbessert. Auch die Lebensqualität (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), die Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest und die NYHA-Klasse verbesserten sich in der CCM™-Gruppe im Vergleich signifikant. Auch trat der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz in der CCM™-Gruppe signifikant seltener auf [16].

Aufgrund dieser Studienergebnisse verlieh die FDA schon 2015 (2018 verlängert) der CCM™-Therapie den Status einer „breakthrough device therapy“, da diese eine Option für Patienten darstellt, die ansonsten wenige weitere Therapiemöglichkeiten haben [17].

Die Autoren der ESC-Guidelines zur Behandlung der Herzinsuffizienz (2016) empfehlen die CCM™-Therapie für ausgewählte Patienten und weisen ebenso wie eine Meta-Analyse aller randomisierter CCM™-Studien (2019) darauf hin, dass bzgl. der Beeinflussung von Mortalität und Morbidität noch Langzeit-Studiendaten erforderlich sind, um eine breite therapeutische Anwendung zu unterstützen [18, 19].

■ Indikationen zur CCM™-Therapie

Laut offiziellen Angaben von FDA und Hersteller [17, 20] ist das OPTIMIZER®-System für die Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten mit NYHA-Klasse III oder ambulante Klasse IV indiziert, die trotz optimierter medizinischer Therapie symptomatisch bleiben, eine EF zwischen 25 % und 45 % aufweisen und nicht für eine CRT geeignet sind, um die Lebensqualität und den Funktionsstatus zu verbessern. Aus klinischer Sicht ergeben sich folgende mögliche Indikations-Szenarien bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

- EF $\leq$ 35 % und schmaler QRS: ICD + CCM™
- EF > 35 %: CCM™ alleine (vor allem bei schmalem QRS)
- EF $\leq$ 35 % bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie und schmalem QRS: CCM™
- EF $\leq$ 45 % bei CRT non response: CRT-P/D + CCM™

Die Indikation sind sicherlich am häufigsten in der zuoberst genannten Gruppe zu stellen. Hierfür eignet sich insbesondere die Kombination mit einem subkutanen ICD oder möglichst wenig transvenösen intrakardialen Sonden (Abb. 3a und 3b).

Bei Patienten mit einer EF zwischen 36 und 45 % gibt es aus Studienperspektive die Möglichkeit einer „stand alone“ CCM™-Therapie (Abb. 4), die – den Ergebnissen des DANISH-Trials folgend – theoretisch auch bei älteren Patienten mit einer EF $\leq$ 45 % infolge nicht-ischämischer Kardiomyopathie besteht, da in dieser Studie Patienten mit einem Alter über 59 Jahren nicht von einem ICD profitierten [21].

Sowohl in Anbetracht der geringeren Evidenz als auch der großen Anzahl an transvenösen intrakardialen Sonden ist die CCM™-Therapie bei CRT-Non-Response (Abb. 5) aus unserer Sicht eher zurückhaltend zu stellen, da das Risiko für Device-bezogene Komplikationen inklusive Infektion mit der Anzahl der implantierten Sonden korreliert [22, 23].

■ Implantation und Device-spezifische Besonderheiten

Die Implantation des OPTIMIZER®-Smart unterscheidet sich technisch nicht von der Implantation eines herkömmlichen Schrittmachersystems. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der Anordnung der Sonden. Für die regelrechte Funktion des OPTIMIZER®-Smart ist einerseits die Implantation von 2 rechtsventrikulären Sonden in einem Abstand von zumindest 2 cm erforderlich, andererseits kann dafür meist auf die Implantation einer Vorhofsonde verzichtet werden.

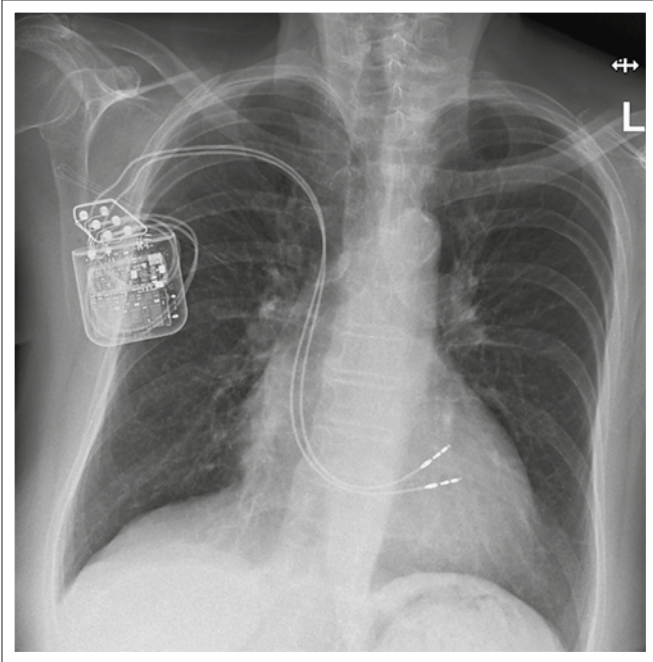


Abbildung 4: „Stand alone“-CCM™-Patientin. (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Die von der intrinsischen (oder auch stimulierten) Erregungsausbreitung weiter entfernte Elektrode („Local Sense“-Elektrode) dient zur Bestätigung der erwarteten Erregungsausbreitung und soll eine Stimulation bei ventrikulären Extrasystolen verhindern. Während für die Therapieabgabe ein korrektes Sensing beider Elektroden Voraussetzung ist, kann die Impulsabgabe über beide oder auch nur eine der beiden Elektroden angewählt werden. Dies ist insofern von praktischer Bedeutung, als der doppelt biphasische elektrische Impuls des OPTIMIZER®-Smart zu unangenehmen thorakalen Sensationen führen kann, für die aufgrund der anatomischen Nahebeziehung eine ungewollte Stimulation der anterioren Zwischenrippenmuskulatur verantwortlich gemacht wird. Sollten solche thorakalen Sensationen auftreten, was in der Praxis etwa einen von zehn Patienten betrifft, kann die verantwortliche Elektrode identifiziert und deren Stimulation deaktiviert werden. Optional kann auch die Höhe des Outputs reduziert werden.

Bei Patienten mit bereits implantiertem ICD ist während der Implantation ein Crosstalk-Test obligat, um inadäquate Therapieabgaben durch ein Double Counting des CCM™-Stimulus zu verhindern. Dies lässt sich üblicherweise durch Anpassung von Blanking- oder Refraktärperioden und durch Speichern neuer QRS-Templates bewerkstelligen.

Die CCM™-Implantation als On-top-Therapie bei CRT-Non-Response ist technisch ebenso möglich, aufgrund der Komplexität der Programmierung und zur Erzielung eines optimalen Resultates empfiehlt sich auch in dieser Situation technischer Support während der Implantation [22].

Bei Herzfrequenzen > 110/Minute wird die Therapieabgabe durch den OPTIMIZER®-Smart inhibiert, wodurch sich der therapeutische Effekt entsprechend reduzieren kann. Dies kann insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und Neigung zu tachykarder Überleitung relevant sein, weshalb hier auf eine adäquate medikamentöse Frequenzkontrolle zu achten ist.

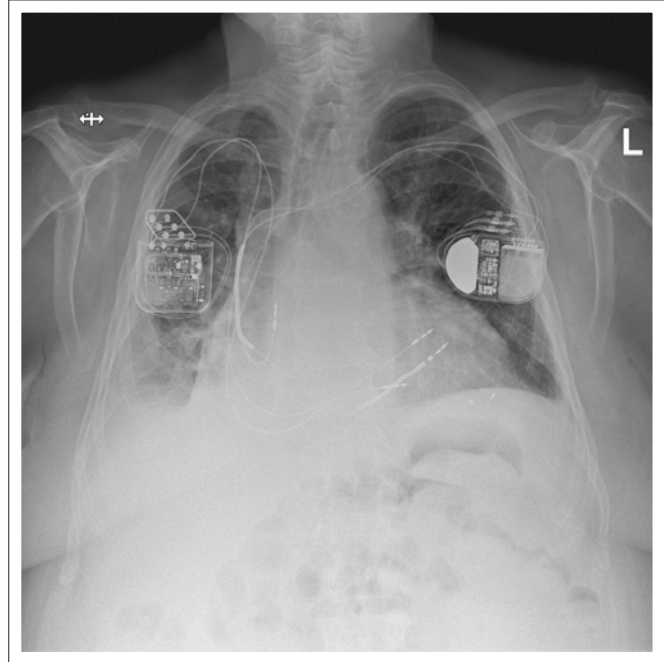


Abbildung 5: CCM™-Patient mit CRT-D (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Sollte ein CCM™-Patient unbeabsichtigt in ein Magnetfeld geraten, kann dies eine dauerhafte Deaktivierung des Devices zur Folge haben. Nach Auftreten einer hieraus resultierenden Fehlermeldung am Ladegerät kann eine Reaktivierung des Devices nur mittels Programmiergerät in der Schrittmacherambulanz erfolgen. Überdies besteht für die aktuelle Device-Generation (OPTIMIZER®-Smart) noch keine MR-Tauglichkeit, was mit Einführung der nächsten Generation der Vergangenheit angehört wird.

■ Eigene Erfahrungen

Seit Dezember 2017 wurden an unserer Klinik 16 Patienten mit CCM™-Therapie behandelt. Von den 16 Patienten werden derzeit noch 10 über unsere Device-Ambulanz nachgesorgt, 2 wurden in der Zwischenzeit herztransplantiert und 4 sind verstorben. Von den 4 verstorbenen Patienten stand ein Patient nach abgeschlossener HTX-Evaluierung kurz vor der Listung, ein anderer Patient hat die HTX-Evaluierung im Vorfeld abgelehnt.

Nur eine von 16 Patienten war weiblich, das mittlere Alter betrug 65 Jahre und die mittlere EF 26 %. Sechs Patienten hatten als Grunderkrankung eine ischämische und 10 eine nicht-ischämische Kardiomyopathie. Zum Zeitpunkt der Implantation befanden sich 7 Patienten im (vorübergehend gebesserten) NYHA-Stadium II und 9 Patienten im NYHA-Stadium III, kein Patient war im NYHA-Stadium IV. Zwölf Patienten waren bereits mit einem ICD versorgt, ein Patient mit einem CRT-D-System und nur bei 2 Patienten war die OPTIMIZER®-Implantation primär als Stand-alone-Device-Therapie geplant. Bei einem Patienten war ursprünglich die Implantation eines CRT-P-Systems vorgesehen, dieses Konzept musste jedoch aufgrund einer Fehlmündung sämtlicher Herzvenen in den linken Vorhof verlassen und die CCM™ als alternatives Behandlungskonzept gewählt werden.

Von jenen Patienten, die das 6-Monats-Follow-up absolviert haben, war die eine Hälfte klinisch um ein NYHA-Stadium gebessert, die andere unverändert.

Bei der bereits oben erwähnten mittleren EF von 26 % hatten 9 Patienten eine EF von < 25% und nur 3 eine EF von ≥ 35 %. Die vorhandenen Daten, dass Patienten mit einer EF < 25 % ein geringeres Ansprechen zeigen als mit einer EF ≥ 25 %, und jene mit einer EF ≥ 35 %–45 % nochmals mehr vom Konzept der kardialen Kontraktilitätsmodulation profitieren, scheinen sich auch in unserer bisher gesammelten klinischen Erfahrung widerzuspiegeln [16, 24].

■ Zusammenfassung

Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM™) ist eine Device-basierte (OPTIMIZER®-System) Therapieoption für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF 25–45 %), NYHA-Klasse III/IV trotz optimierter medikamentöser Therapie und keiner CRT-Indikation. Gemäß vorhandener Evidenz kann die CCM™ hierbei die Lebensqualität und den Funk-

tionsstatus verbessern. Eine Reduktion von Hospitalisationen und Mortalität ist nur bei bestimmten Patientengruppen (v. a. der mit größerer EF) zu erwarten. Aufgrund der „Wirksamkeitslücke“ der CRT bei symptomatischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplexen/ fehlender Dyssynchronie hat die FDA dem OPTIMIZER® zuletzt 2018 den Status eines „Breakthrough Devices“ verliehen. In der klinischen Praxis ist aufgrund der Patientencharakteristika oft eine Kombination mit einem ICD erforderlich. Um die Anzahl transvenöser intrakardialer Sonden zur Prophylaxe entsprechender Komplikationen möglichst gering zu halten, empfiehlt sich hierbei die Kombination mit einem subkutanen oder transvenösen Single-lead-ICD. In dieser Hinsicht besonders interessant wäre ein Kombinationsgerät aus CCM™ und ICD, welches vom Hersteller in Aussicht gestellt, derzeit jedoch noch nicht verfügbar ist.

■ Interessenkonflikt

C.S. „Speakers Bureau“ von Impulse Dynamics, S.S., C.R., A.F., K.S.: kein Interessenskonflikt

Literatur:

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* England 2004; 25: 1614–9.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531–9.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–17.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New Engl Med* 2002; 346: 1845–53.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American college of cardiology foundation/ American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e6–e75.
- 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.
- Butter C, Wellnhofer E, Schlegel 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, Schütz 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.
- 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.
- Pappone C, Rosanio S, Burkhardt 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.
- 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. 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.
- FDA Executive Summary Memorandum – Circulatory System Device Panel Meeting. Dec 4th, 2018. P180036 Impulse Dynamics' OPTIMIZER SMART System: 1–39.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SA, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of cardiac contractility modulation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Ther* 2019; 9769724.
- Implantierbarer programmierbarer Pulsgenerator (IPG) OPTIMIZER® Smart: Gebrauchsanweisung. Impulse Dynamics 2020: 1–72.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–30.
- Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2008; 10: 1375–80.
- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 41: 2012–32.
- Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. Randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail* 2018; 10: 874–83.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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](#)