

# Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

## ZUSAMMENFASSUNG

Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, das trotz deutlicher Fortschritte der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert wird. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) stellt ein neues und vielversprechendes Therapieverfahren für herzinsuffiziente Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie dar. Die Resynchronisation des insuffizient schlagenden Herzens wird dabei durch eine simultane, biventrikuläre Stimulation erreicht. Dafür wird zusätzlich zur Implantation einer atrialen und rechtsventrikulären Elektrode eine endokardiale Elektrode im koronarvenösen System über dem linken Ventrikel platziert. Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die CRT das Herzzeitvolumen des erkrankten Herzens erhöht werden kann, ohne dass es wie bei der Katecholamingabe zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs kommt. Insbesondere wurden in der letzten Zeit zahlreiche wegweisende klinische Studien zur CRT veröffentlicht, die eine drastische Verringerung der Hospitalisierung, eine deutliche Steigerung der Lebensqualität und eine Zunahme der Belastungsfähigkeit nachwiesen. Außerdem konnte die COMPANION-Studie eindeutig belegen, dass die Mortalitätsreduktion ein weiterer wesentlicher Effekt der Resynchronisationstherapie ist. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion (EF) dokumentiert werden. Alle diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die CRT für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine wichtige Ergänzung der therapeutischen Optionen darstellt.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Kardiale Resynchronisationstherapie, COMPANION, Herzinsuffizienz.

## ABSTRACT

Heart failure is an endemic which will only grow in time with the ongoing improvement of interventional cardiology and drug therapy. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is a new procedure that has recently been approved by the Food and Drug Administration of the United States of Amer-

ica for the treatment of Heart Failure (HF). CRT is delivered by means of bi-ventricular pacing to the heart. This indicates that in addition to the right ventricular lead, there is an epicardial lead placed on the left ventricle by way of the coronary venous system. CRT has been demonstrated to increase the Net Cardiac Output of the diseased heart, yet without any increase in the oxygen consumption. CRT therefore does not increase the work performed by the myocardium but rather ensures better coordination and more effective work. Many clinical studies have been published demonstrating a decrease in hospitalization time, and better quality of life, submaximal exercise, and peak oxygen uptake. The COMPANION trial shows the first time a dramatic reduction of mortality due to CRT and CRT-P next to an improvement of all functional parameters. Furthermore, significant reduction in the size of the left ventricle at the end of both systole and diastole have been demonstrated repeatedly. The patients that are best suited for CRT are the patients suffering from symptomatic heart failure with left ventricular dysfunction, and intra-ventricular conduction disorder such as left bundle branch block (LBBB). This would correspond from 10 % to 30 % of patients suffering from HF.

## KEY WORDS

Cardiac resynchronization therapy, COMPANION, heart failure.

## HERZINSUFFIZIENZ – EINE IMMER GRÖßER WERDENDE MEDIZINISCHE HERAUSFORDERUNG

Nicht nur die klar abzusehende Bevölkerungsentwicklung in Deutschland, sondern auch die jüngsten Fortschritte in der Akutbehandlung von Herzinfarkten beeinflussen die Fallzahlen der Herzinsuffizienz. Die interventionelle Kardiologie hat durch die PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) und die Lysetherapie den Anteil derjenigen Patienten, die einen Herzinfarkt überleben, erhöht. Als Folge des Infarktgeschehens verbleibt bei diesen Patienten zumeist eine nekrotische Narbe im Myokard, die zu einer Dilatation und Überleitungsstörungen im linken Ventrikel

führen kann. Die optimale medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens fünf verschiedene Substanzen. Eine mangelnde Compliance hinsichtlich der verordneten Medikamente und der Ernährung ist die Ursache für 60 % der Einweisungen ins Krankenhaus. [1] Weiterhin ist die Herzinsuffizienz bei Patienten, welche über 65 Jahre alt sind, die häufigste Ursache für Einweisungen ins Krankenhaus. [2] In Schweden machen die Ausgaben aufgrund der Behandlung herzinsuffizienter Patienten fast 2 % des Gesamtbudgets des Gesundheitswesens aus, hiervon werden 65 % bis 75 % für die Versorgung im Krankenhaus aufgewendet. [3] Die Kombination der besten medikamentösen Therapien bei einem Patientenkollektiv, das eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 20 % hat, weist immer noch eine Mortalität von über 11 % auf. [4] Die Entwicklung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) hat neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, die im Folgenden weiter vorgestellt werden. Doch wie vielen Patienten mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz kann mit der CRT geholfen werden? Nach jüngsten Schätzungen ist die CRT bei 10 % bis 30 % aller Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz indiziert. [5, 6]

## WAS IST DIE KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE (CRT)?

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird auch als Schrittmacher-Therapie mittels biventrikulärer Stimulation bezeichnet. Das Behandlungssystem besteht

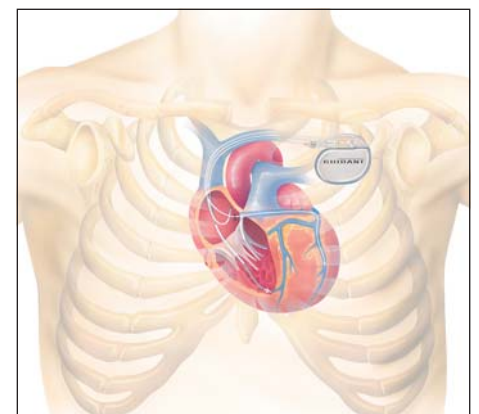


Abb. 1: Schematische Sondenplatzierung bei der biventrikulären Stimulation

aus einem Aggregat, welches unter der Haut im oberen Brustbereich implantiert wird, und 3 Elektroden, die über das venöse System in das Herz geführt werden, ähnlich wie bei einer konventionellen Schrittmacherimplantation. Ziel dieser neuartigen Stimulationstherapie ist es, die durch die Herzinsuffizienz häufig vorhandene Asynchronität beider Ventrikel durch simultane, biventrikuläre Stimulation zu resynchronisieren und damit eine mechanisch induzierte Verbesserung der Hämodynamik des Herzens zu erreichen. (Abb. 1)

### Merkmale der Patienten, die typischerweise von der CRT profitieren können

- symptomatische Herzinsuffizienz mit NYHA Klasse III oder IV unter optimierter medikamentöser Therapie
- dilatative Kardiomyopathie, unabhängig von der Ätiologie
- linksventrikuläre (LV-)Dysfunktion
- verbreiteter QRS-Komplex im EKG als Anzeichen einer LV-Dyssynchronie

Je größer die QRS-Dauer ist, um so größer ist der erwartete Nutzen der CRT, wie aufgrund der Erhöhung der Kontraktilität ( $dp/dt_{max}$ ) in der folgenden Abbildung zu sehen ist (Abb. 2). [7]

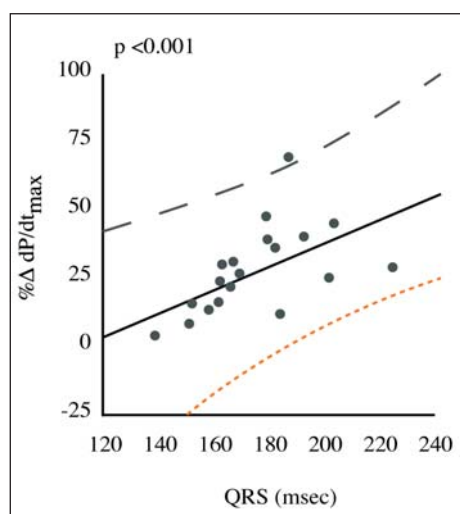


Abb. 2: Die systolische Reaktion korreliert mit der basalen QRS-Dauer.

Zusätzliche echokardiographische Variablen, die als Auswahlkriterien dienen können, werden derzeit in mehreren Studien untersucht.

1. Aortale Präejektionsverzögerung  $>140$  ms, definiert als das Intervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn des aortalen Flusses mittels Pulsed-Wave-Doppler.
2. Interventrikuläre mechanische Verzögerung  $>40$  ms, definiert als die Zeitdifferenz zwischen dem Beginn der pulmo-

nen Ejektion und der aortalen Ejektion mittels Pulsed-Wave-Doppler.

3. Verzögerte Aktivierung der posterolateralen linken Ventrikelwand, definiert als maximale posterolaterale Einwärtsbewegung der Wand, mittels M-Mode- oder Gewebe-Doppler-Echo, die später als der Beginn der LV-Füllung auftritt, mittels transmitem Doppler-Flussignal.

### LEBENSQUALITÄT DES PATIENTEN UND ERHÖHTE BELASTUNGSFÄHIGKEIT

In mehreren Studien wurden eine Reihe von Parametern gemessen, welche hinsichtlich der Therapieerwirkung eine große Übereinstimmung zeigten. Es wurden die Auswirkungen der CRT bei Patienten mit folgenden Einschlusskriterien untersucht:

- moderate bis schwere symptomatische Herzinsuffizienz
- linksventrikuläre (LV-) Dysfunktion
- QRS von 120 ms oder breiter
- optimale medikamentöse Therapie

Die Studien waren prospektiv und placebokontrolliert angelegt. Die PATH-CHF- und die MUSTIC-Studie haben ein Crossover-Design. Dies erklärt in Kombination mit dem großen Therapieeffekt, der bei der CRT festgestellt wurde, warum nur eine kleine Anzahl von Probanden erforderlich war. Die MIRACLE- und die CONTAK-CD-Studie hatten ein paralleles Studiendesign. Hinsichtlich der Lebensqualität, die mit Hilfe des „Minnesota Living with Heart Failure“-Fragebogens ermittelt wurde, wiesen alle durchgeführten Studien einen signifikanten Therapieeffekt auf. Der positive Effekt der CRT ist auch beim Vorliegen von Vorhofflimmern (AF) vorhanden, auch wenn derzeit im Rahmen kontrollierter klinischer Studien dies erst bei wenigen Patienten gezeigt werden konnte. Weitere Untersuchungen sind derzeit im Gange. (Abb. 3)

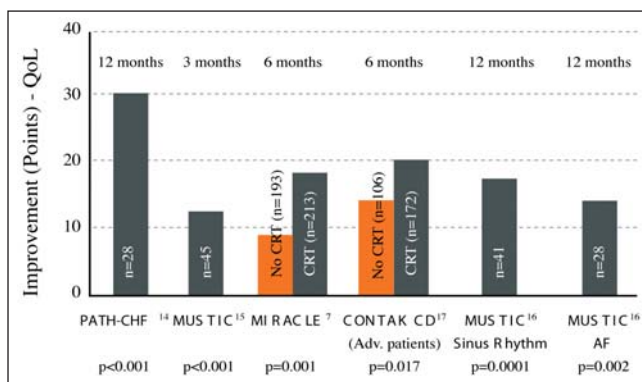


Abb. 3: Alle Studien zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

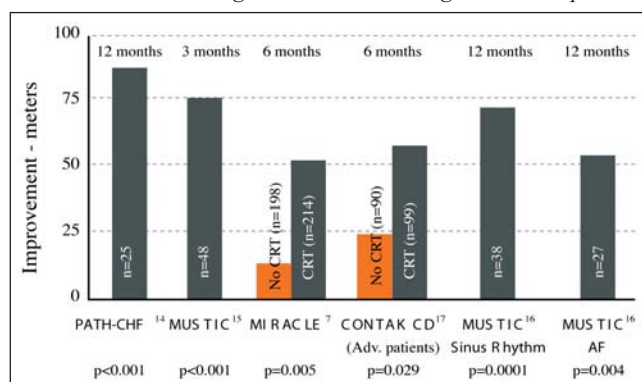


Abb. 4: Alle Studien zeigen eine Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest.

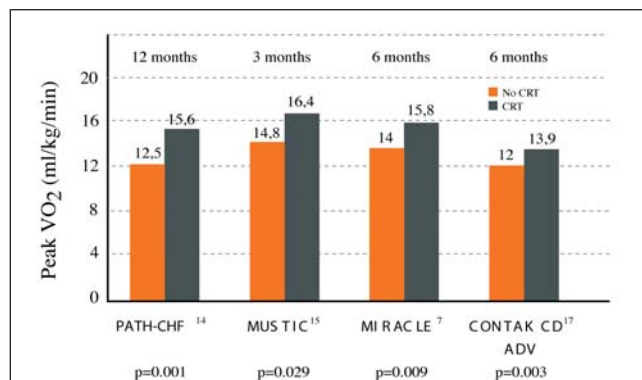


Abb. 5: Der maximale  $VO_2$ -Wert in den CRT-Studien bestätigt die Verbesserungen, die durch die anderen untersuchten Parameter belegt wurden.

Ebenso verbesserte sich die submaximale Belastungsfähigkeit, die durch den 6-Minuten-Gehtest belegt werden konnte. Auch hier blieb der Effekt der CRT, bei Vorliegen von Vorhofflimmern, erhalten. (Abb. 4)

Die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Spiro-Ergometrie, die für viele Herztransplantationszentren noch immer der goldene Standard ist, um zu entscheiden, ob ein Patient in die Transplantationsliste aufgenommen wird, verbesserte sich ebenfalls signifikant. (Abb. 5)

Ebenso wurde die mitrale Regurgitation durch CRT signifikant verringert wie auch der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, was auf eine mögliche mechanische Umkehrung der pathologischen Veränderungen der Ventrikelgeometrie, die aufgrund der Herzinsuffizienz auftraten, hinweist.

## DIE EFFEKTIVITÄT DER CRT

Ein weiterer sehr wichtiger Effekt für eine neue Therapieform der Herzinsuffizienz ist die Verringerung der häufigen Krankenhausaufenthalte dieser Patientengruppe. Dies hat einen signifikanten Einfluss auf die Kostenentwicklung, da 65 % bis 75 % der Therapiekosten herzinsuffizienter Patienten durch stationäre Aufenthalte anfallen, [3] Braunschweig et al. haben gezeigt, dass sich die Gesamtanzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage bei allen Patienten von 253 Tagen im Jahr vor der Verwendung der CRT auf 45 Tage nach dem Beginn der CRT signifikant verringerte. [9] Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen anderer Gruppen überein wie zum Beispiel einer Publikation von Eucomed, die eine Kostenamortisierung der CRT einschließlich der Sachkosten für das Aggregat bereits im ersten Jahr aufzeigte. (Abb. 6 und Abb. 7)

Betrachtet man die Druck- bzw. Volumenkurven, zeigt sich, dass die CRT die Schlagkraft und das Schlagvolumen um ca. 40 % erhöht. Damit wird ein effektiveres Pumpen des Herzens erzielt. [10] Eine rein rechtsventrikuläre Stimulation führt nicht zur Verbesserung der hämodynamischen Situation. (Abb. 8)

Darüber hinaus ist der Anstieg (Kontraktilität  $[dp/dt_{max}]$  und Pulsdruck [PP]) der systolischen Funktion, welcher mit Hilfe der

CRT erreicht wird, nicht mit einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs ( $MVO_2$ ) assoziiert, wie dies zum Beispiel bei der Verwendung von Katecholaminen der Fall ist. Die Energie, die das insuffiziente Herz bei der Behandlung mit CRT verbraucht, wird ohne Veränderung der Herzfrequenz um 8 % verringert. [11]

## HERZINSUFFIZIENZ UND PLÖTZLICHER HERZTOD

In vielen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde die insgesamt sehr hohe Letalität des Syndroms der Herzinsuffizienz gezeigt. Auch hinsichtlich der Prognose wurde festgestellt, dass die Letalität der Herzinsuffizienz mit den bekanntermaßen sehr schlechten Lebenserwartungen der malignesten Krebsformen vergleichbar ist. [17] Die häufigste Todesart bei der Herzinsuffizienz ist abhängig vom NYHA-Stadium. In den NYHA-Klassen II und III ist der plötzliche Herztod mit 64 bzw. 59 % der weitest häufigste Grund des Versterbens. In der NYHA-Klasse IV ist die Haupttodesursache mit 56 % das Pumpversagen, und der plötzliche Herztod rangiert mit 33 % unmittelbar auf Platz zwei.

Die COMPANION-Studie [18] (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) ist mit 1.520 eingeschlossenen Patienten die bislang größte Untersuchung zur kardialen Resynchronisationstherapie bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA-Klasse III oder IV) mit einer Auswurfraction von  $\leq 35\%$ . Weitere Einschlusskriterien waren ein verbreiteter QRS-Komplex von  $< 120$  ms sowie mindestens eine Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate. Randomisiert wurden die Patienten in drei Gruppen in einem Verhältnis 1:2:2. Eine Gruppe wurde ausschließlich mit einer optimalen medikamentösen Therapie versorgt (OPT), die beiden anderen Gruppen wurden

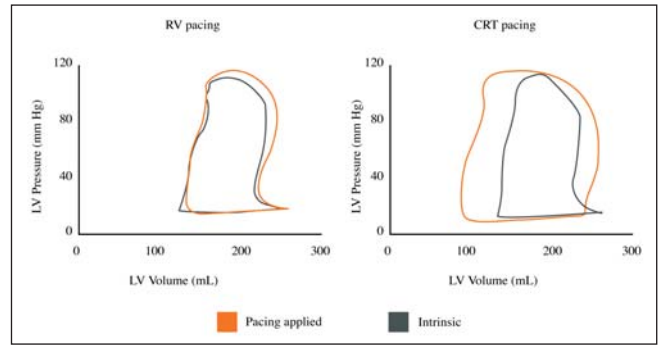


Abb. 8: Verbesserung der Hämodynamik durch zusätzliche linksventrikuläre Stimulation

zusätzlich zur OPT mit einem System für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bzw. einem System für kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion (CRT-D) behandelt. Die COMPANION-Studie hat ein weiteres Mal den Benefit der CRT zur Behandlung der Herzinsuffizienz bestätigt, und sie konnte als erste Studie beweisen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie die Mortalität senkt. Verglichen wurde jeweils die Studiengruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, mit den beiden Aggregat-Gruppen. Der primäre Endpunkt in dieser Untersuchung setzte sich zusammen aus der Kombination von Tod oder Hospitalisierung jeglicher Ursache. Der sekundäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache und kardiale Morbidität. Die Kombination von Tod oder Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache bzw. aufgrund von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls analysiert.

Die Ergebnisse der COMPANION-Studie zeigten hinsichtlich des primären Endpunktes eine Reduktion der Gesamtmortalität oder -hospitalisierung im CRT-Arm um 19 % und im CRT-D-Arm eine Reduktion um 20 %. Jeweils im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT-Arm).

CRT alleine erreichte eine 24%ige Reduktion der Mortalität jeder Ursache (sekundärer Endpunkt) in Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT), CRT-D eine signifikante Reduktion um 36 %.

CRT alleine konnte die Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz um 34 % senken. Mit Defibrillatorschutz (CRT-D) konnte eine Senkung um 40 % im Vergleich zur singulären optimalen medikamentösen Therapie (OPT) gezeigt werden. (Tab. 1)

Wichtig ist, bei der Betrachtung der Ergebnisse zu bedenken, dass diese Effekte zusätzlich zur optimierten medikamentösen Therapie beobachtet werden konnten, die alle Patienten in dieser Studie erhielten. Die Effekte der CRT in der COMPANION-Studie waren deutlich besser als er-

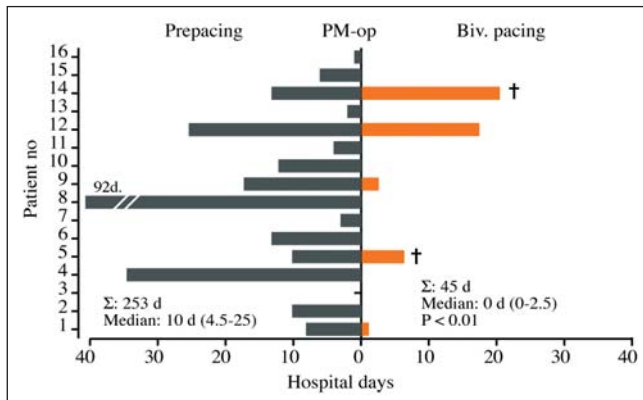


Abb. 6: Vergleich der Gesamt-Krankenhausverweildauer für ein volles Jahr vor und nach der Implantation eines Herzinsuffizienz-Therapiesystems bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (nach Braunschweig et al. [9]).

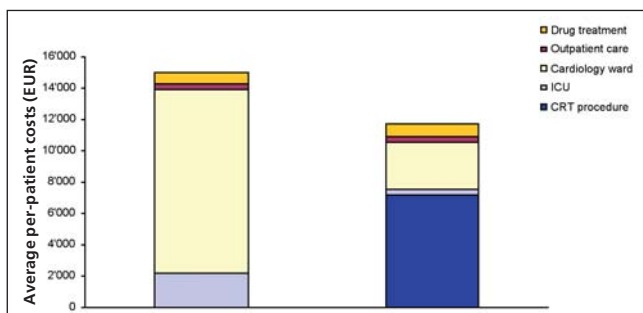


Abb. 7: Ein-Jahres-Gesamtkosten (EUR) der kardialen Resynchronisationstherapie im ersten Jahr inkl. der Sachkosten nach Kurt Banz, Outcomes International AG, Basel

Primärer Endpunkt: Reduktion der Gesamtmortalität oder -hospitalisierung		
CRT	19 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
CRT-D	20 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
Sekundärer Endpunkt: Reduktion der Mortalität jeder Ursache		
CRT	24 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT), ns
CRT-D	36 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
Endpunkt: Reduktion von Mortalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		
CRT	34 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
CRT-D	40 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)

Tab. 1: Ergebnisse der COMPANION-Studie. Verglichen wurde immer CRT + OPT bzw. CRT-D + OPT vs. OPT allein.

(OPT = optimale medikamentöse Therapie, CRT = kardiale Resynchronisation ohne Defibrillatorbackup, CRT-D = kardiale Resynchronisation mit Defibrillatorbackup, ns = nicht signifikant)

wartet. Für das Design der Studie ging man von der Annahme aus, dass 2.200 Patienten eingeschlossen werden müssen, um 1.000 primäre Endpunkte zu erhalten. Tatsächlich hatten bei erst 1.520 eingeschlossenen Patienten bereits 1.020 den primären Endpunkt erreicht. Ursächlich kommt dafür die hohe Ereignisrate für den primären Endpunkt und der große Behandlungseffekt durch die CRT in Frage. 68 % hatten innerhalb eines Jahres den primären Endpunkt bereits erreicht, also deutlich mehr als die angenommenen 40 %. Aufgrund dieser unerwartet hohen Rate empfahl dann das Data Safety and Monitoring Board, die Studie protokollgemäß (sequenzielles Studiendesign) zu beenden, da sie gezeigt hatte, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten, die medikamentös gut behandelt sind, die Mortalität und Hospitalisierung deutlich senkt, insbesondere wenn die CRT mit einem Defibrillator kombiniert wird. Die Reduktion der Gesamtmortalität in der CRT-D-Gruppe bestätigt die Ergebnisse von reinen Defibrillatorstudien zu Primärprävention. In der MADIT-II-Studie [19] reduzierte die Defibrillatortherapie die Mortalität um 31 %. Im Unterschied zu COMPANION waren in diesen Studien nur Patienten mit ischämischer Herzerkrankung eingeschlossen und wurden mit einem reinen ICD, ohne biventrikuläre Stimulation, versorgt. In der COMPANION-Studie waren Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen. Beide Gruppen hatten in dieser Untersuchung von der Gerätetherapie profitiert, wie auch in der unlängst veröffentlichten SCD-HeFT-Studie [20]. Sie zeigte eine Reduktion der Mortalität durch den ICD um 23 % gegenüber der Kontrollgruppe. Die Behandlung mit Amiodarone zur Prävention von malignen

Arrhythmien zeigt jedoch keinen Effekt hinsichtlich der Sterblichkeit.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die bisher veröffentlichten Daten zeigen hinlänglich eine Verbesserung der Lebensqualität sowie der Belastungsfähigkeit durch die CRT. Die maximale Sauerstoffaufnahme wird nach Verwendung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) ebenfalls signifikant verbessert. Die Größe des linken Ventrikels stabilisiert sich nicht nur, sondern nimmt unter CRT sogar ab. Die CRT hat sich nicht nur bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus, sondern auch bei Patienten mit Vorhofflimmern als effizient erwiesen, wengleich hierzu die Datenlage noch etwas dünn ist. In der COMPANION-Studie konnte gezeigt werden, dass die CRT nicht nur die Symptomatik der Herzinsuffizienz deutlich verbessert, sondern auch die Mortalität signifikant senkt bei der Verwendung eines CRT-Aggregates mit Defibrillatortenschutzfunktion. Alle diese Verbesserungen für den Patienten, gepaart mit dem Wissen, dass die CRT für schwer herzinsuffiziente Patienten auch zu einer Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem sorgt, führen in den letzten Monaten zu einer stetig steigenden Akzeptanz dieser Therapieform.

### LITERATUR

- [1] Whellan D et al: Disease management of congestive heart failure. *Am J Manag Care* 1999; 4: 499–507
- [2] Congestive heart failure worldwide markets, clinical status and product development opportunities. *New Medicine Inc.* 1997; 3
- [3] Ryden-Bagsten T et al: The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med* 1999; 246 (3): 275–284
- [4] Packer M et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658
- [5] Farwell D, Patel NR, Hall A et al: How many people with heart failure are appropri-

ate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246–1250

[6] Abraham W, Fisher W, Smith A et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002; 346: 1845–1853

[7] Nelson G et al: Predictors of systolic augmentation from left ventricular pre-excitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circul* 2000; 101: 2703–2709

[8] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al: The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and endpoints. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4): 481–489

[9] Braunschweig et al: Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399–406

[10] Kass D et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circul* 1999; 99: 1567–1573

[11] Nelson G et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circul* 2000; 102: 3053–3059

[12] Wyman B et al: Effects of single and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Phys Heart Circul Phys* 2002; 282: H372–H379

[13] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026–2033

[14] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–880

[15] Linde C, Leclercq C, Rex S et al: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111–118

[16] July 10th Circulatory Systems Device Panel (CONTAK CD Trial; IDE-G970259). [www.FDALive.com](http://www.FDALive.com)

[17] Steward S: Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Mon* 2003, Issue 3.3

[18] Bristow MR et al: Cardiac Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; Volume 350

[19] Moss AJ et al for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators: "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction" *Engl J Med* 2002; 346 (12): 877–883

[20] Brady GH et al for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT): Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237

Dr. med. Stefan Thamasett  
Guidant GmbH  
Wingertshecke 6  
35392 Gießen