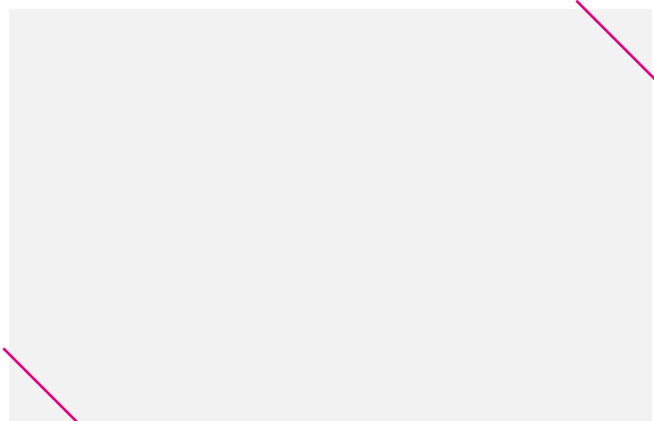




Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:



**Impulse Dynamics Germany GmbH**

Breitwiesenstraße 19 • 70565 Stuttgart  
Germany

Phone: +49 711 220456-0

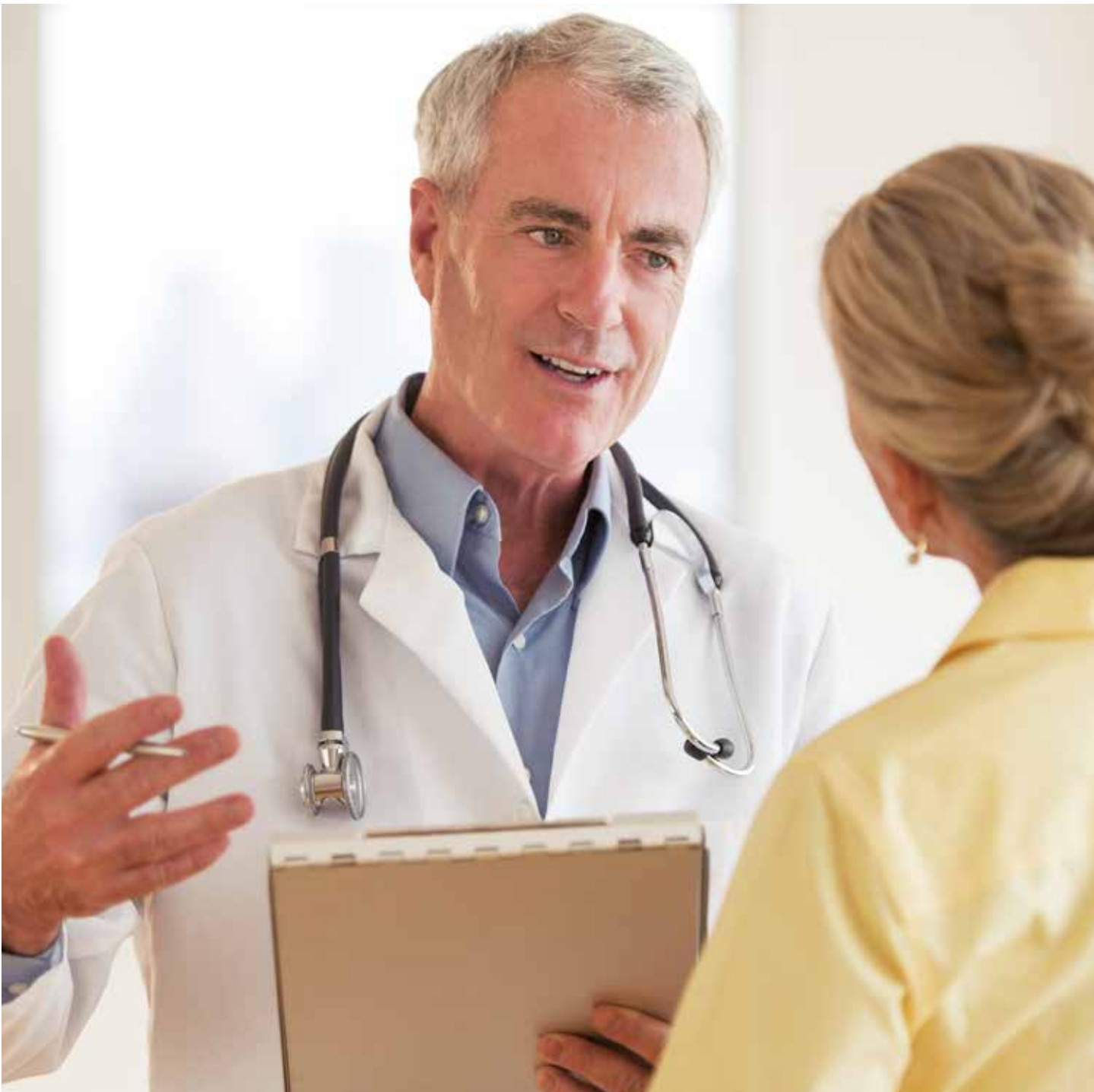
Fax: +49 711 220456-19

[www.impulse-dynamics.com](http://www.impulse-dynamics.com)

[info@impulse-dynamics.com](mailto:info@impulse-dynamics.com)

# Kardiale Kontraktilitätsmodulation

Optimizer® Smart – Die innovative Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz



# Chronische Herzinsuffizienz

Aktuell leben in Europa 3,6 Millionen Menschen mit der Diagnose „chronische Herzinsuffizienz“ (CHF).<sup>1</sup> Die Langzeitprognose für chronische Herzinsuffizienz ist ungünstig. Selbst unter Berücksichtigung der derzeit besten verfügbaren Therapien ist die Sterberate bei Herzinsuffizienz hoch.<sup>2</sup>

Einer von vier Patienten mit Herzinsuffizienz stirbt bereits im ersten Jahr nach der Diagnose. Etwa die Hälfte aller Patienten mit dieser Diagnose sterben innerhalb von fünf Jahren.<sup>3</sup> Die chronische Herzinsuffizienz führt zu einer der schlechtesten 5-Jahres-Überlebensraten.<sup>4</sup>

Aktuelle Behandlungen können dazu führen, dass die Symptome der Herzinsuffizienz gemildert werden. Doch die der Herzinsuffizienz zugrunde liegende starke Belastung des Herzens und das neurohormonelle Ungleichgewicht nehmen weiterhin zu und lassen die Krankheit fortschreiten.<sup>5</sup>

Trotz geeigneter medikamentöser Therapie müssen viele Patienten mit Herzinsuffizienz häufig wiederholt stationär behandelt werden und leiden an Schwäche, Begleiterkrankungen und anderen Symptomen wie Angststörung und Depression. Zudem haben sie häufig Probleme, ihre täglichen Aufgaben zu erledigen.<sup>6</sup>

Bei Patienten, die Herzinsuffizienz im Endstadium haben, wird ein linksventrikuläres Unterstützungssystem oder Herztransplantation empfohlen. Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)  $\leq 35\%$  und eine QRS-Verbreiterung festgestellt wurde, ist die kardiale Resynchronisation (CRT) indiziert.<sup>7,8</sup> Mehr als zwei Drittel der Herzinsuffizienz-Patienten zeigen jedoch einen normalen QRS-Komplex.<sup>9</sup> Für diese Patienten, die keine Herzinsuffizienz im Endstadium haben, stellt die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM™) eine mögliche Behandlungsform mit einem implantierbaren System dar, die in mehreren randomisierten klinischen Studien validiert wurde.<sup>10</sup>

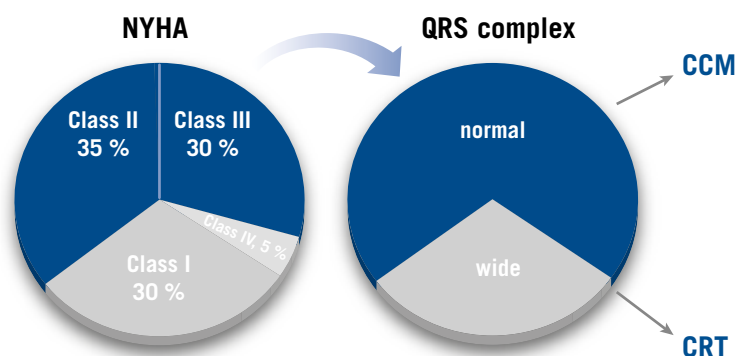


Fig. 1: Subgroups of patients with chronic heart failure.

<sup>1</sup> Facts and Figures: Heart Failure. European Society of Cardiology website. [http://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/Facts-Figures-HF09.pdf](http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Facts-Figures-HF09.pdf). Accessed 22 June 2015.

<sup>2</sup> Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

<sup>3</sup> Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-1402.

<sup>4</sup> Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3:315-322.

<sup>5</sup> Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

<sup>6</sup> Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF. Improving Care for Patients With Acute Heart Failure: Before, During and After Hospitalization. Oxford PharmaGenesis; 2014. <http://www.oxfordhealthpolicyforum.org/AHFreport>. Accessed June 22, 2015.

<sup>7</sup> J.J.V. McMurray, et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33, 1787-1847.

<sup>8</sup> P. Ponikowski, et al. 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart J* 2016; 37, 2129-2200

<sup>9</sup> L.H. Lund, et al. (2012) Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *European Heart J* 2013; 34: 529-539.

<sup>10</sup> K.-H. Kuck, et al. (2014) New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014; 16: 109-128.

# Die Kardiale Kontraktilitätsmodulation

Das einzigartige und innovative Therapiekonzept der kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) besteht in der elektrischen Stimulation des Herzmuskels während der absoluten Refraktärphase. Der Herzrhythmus wird dadurch nicht beeinflusst. Damit unterscheidet sich CCM grundlegend von anderen implantierbaren Systemen wie der kardialen Resynchronisation (CRT).<sup>11, 12</sup>

Ziel der kardialen Kontraktilitätsmodulation ist das Auslösen von physiologischen Prozessen in den Herzmuskelzellen, die auf molekularer Ebene die Zellfunktion und damit unmittelbar auch die Pumpleistung des Herzens verbessern.<sup>13, 14, 15</sup>

Die CCM-Therapie erhöht die körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität (QoL) der Patienten.<sup>16</sup> Langzeitdaten zeigen, dass die Überlebensrate bei CCM-Patienten (im Vergleich zu ähnlichen Patienten, die nicht mit CCM behandelt wurden) höher ist.<sup>17, 18</sup>

Die CCM-Therapie erfolgt über den implantierbaren Impulsgenerator Optimizer® Smart.

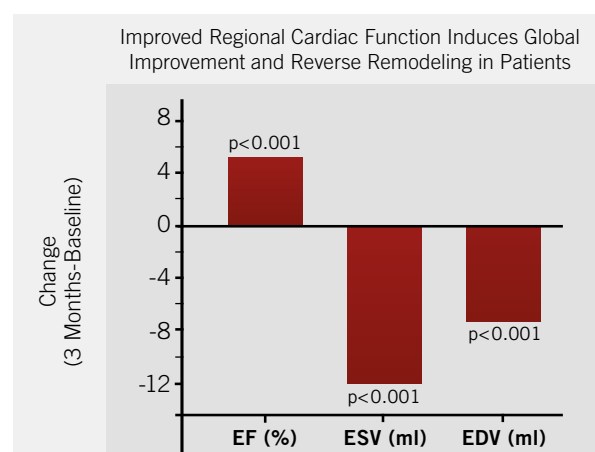
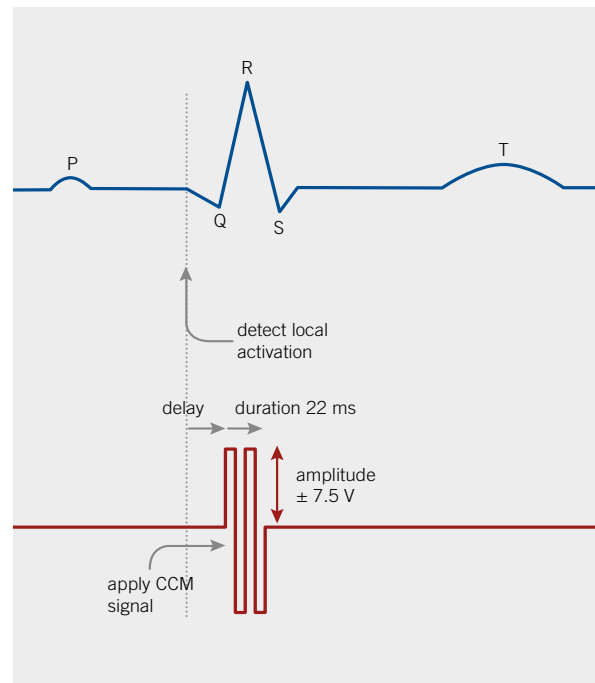


Fig. 2: CCM improves cardiac function and leads to reverse remodeling in patients.<sup>12</sup>

<sup>11</sup> W.T. Abraham, S.A. Smith (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10: 98–110.  
<sup>12</sup> M. Borggrefe, D. Burkhoff (2012) Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 703–712.  
<sup>13</sup> C.M. Yu, et al. (2009) Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1341–1349.  
<sup>14</sup> C. Butter, et al. (2008) Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1784-9.  
<sup>15</sup> AR. Lyon, et al. (2013) Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(10):584-98.  
<sup>16</sup> F. Giallauria, et al. (2014) Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 175 (2): 352–357.  
<sup>17</sup> J. Kuschyk, et al. (2015) Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol* 2015 (183C): 76–81.  
<sup>18</sup> A. Kloppe, et al. (2016) Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.*2016; 21968.

# Indikation

Generell ist der Optimizer® Smart für erwachsene Patienten indiziert, die trotz optimaler medikamentöser Therapie an chronischer Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion leiden.

CCM™ ist in Ländern zugelassen, die die CE-Kennzeichnung akzeptieren. Aktuell ist das CCM-System in den USA nicht kommerziell erhältlich.

Ärzte werden im Hinblick auf die exakten Indikationen und Kontraindikationen des Optimizer® Smart auf das Ärzte-Handbuch verwiesen.

Eine Kombination mit CRT- oder ICD-Systemen ist ebenfalls möglich.

Gemäß der aktuell veröffentlichten ESC-Richtlinien (2016) wurde CCM bei Patienten mit HFrEF in NYHA Klasse II–III mit einem normalen QRS-Komplex (<120 ms) evaluiert und kann als Therapie bei ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden.<sup>19</sup>

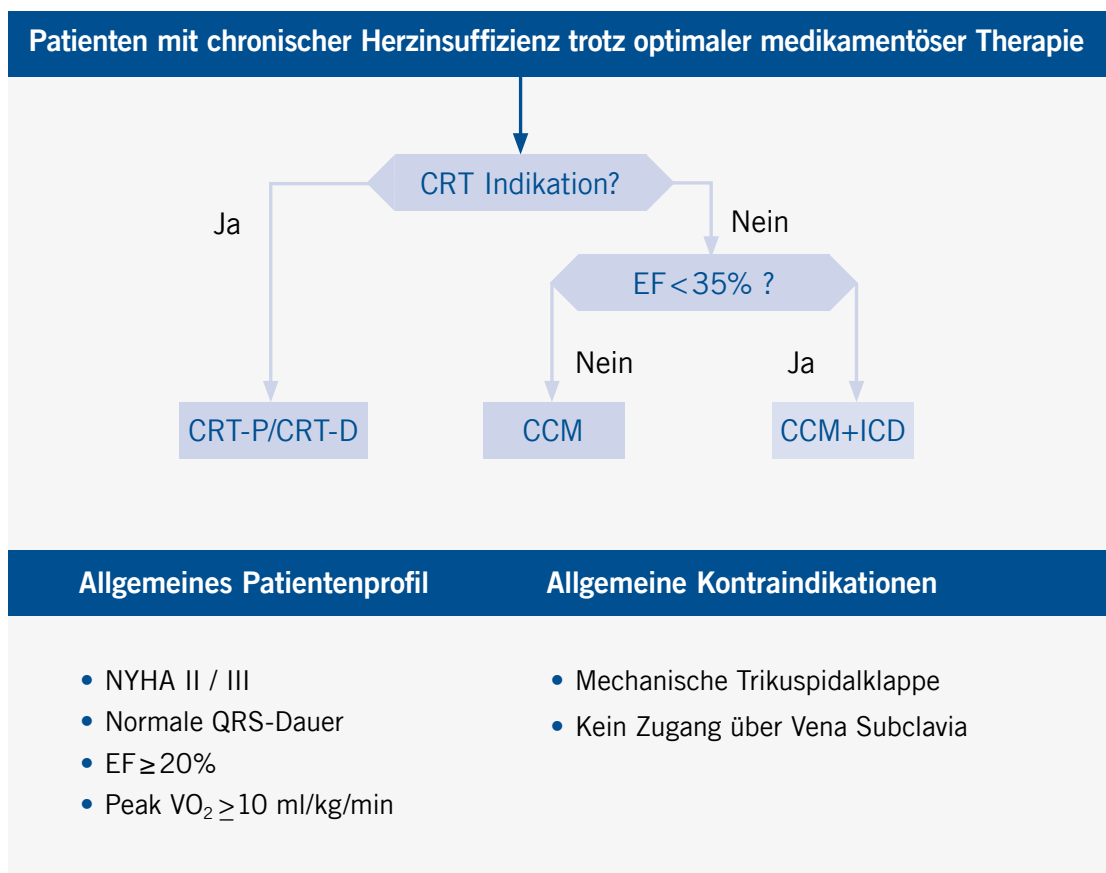


Fig. 3: Potential therapy flow chart for this group of patients.

## Das Optimizer® Smart System

Das Optimizer® Smart System besteht aus folgenden Komponenten:

- Implantierbares CCM-Gerät
- Ladegerät (MINI CHARGER™)
- Programmiergerät OMNI II mit Anwendungssoftware für den Optimizer® Smart
- Mini-Bluetooth-Drucker

Der Optimizer® Smart ist für eine schnelle und unkomplizierte Implantation optimiert. Das Programmiergerät OMNI II sowie das Ladegerät MINI CHARGER wurden für den mobilen Einsatz sowie für eine komfortable und sichere Bedienung konzipiert. Weitere Details zum Optimizer® Smart System finden Sie in der Produktbroschüre und im Ärzte-Handbuch.



# Wirkungsprinzip der CCM-Therapie

CCM™ ist eine etablierte Methode zur Verstärkung der Kontraktilität des Herzens und zur Verbesserung der biochemischen Prozesse in den Herzmuskelzellen (Calcium-Handling). Hierdurch kann eine positive Veränderung des kardialen autonomen Profils hervorgerufen werden, um die Herzfunktion bei CHF-Patienten zu verbessern.<sup>20, 21</sup>

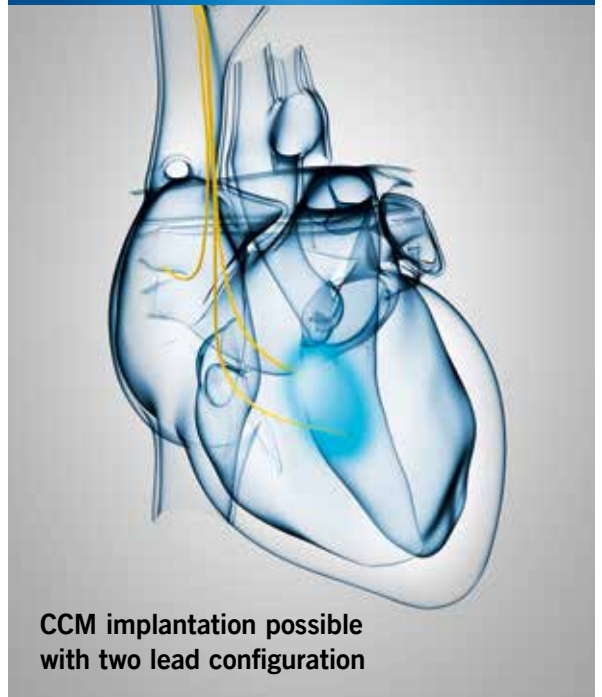
Die CCM-Impulse werden während der absoluten Refraktärphase im rechtsventrikulären Septum abgegeben und lösen kein neues Aktionspotenzial aus. Zudem ist bei CCM der Gewinn an Kontraktilität nicht mit einem höheren myokardialen Sauerstoffverbrauch verbunden.<sup>22, 23</sup>

## Verbesserung der Herzleistung in 3 Phasen

Im Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einem Remodeling von Genexpressionsmustern im Herzen, die sich von einem adulten Expressionsprofil in ein eher fetales Genexpressionsprogramm zurückentwickeln.

Die Calcium-Verarbeitung innerhalb der Zellen wird beispielsweise durch eine verringerte Phosphorylierung von Phospholamban und die Expression von SERCA2a beeinflusst. Dadurch verringern sich die Kontraktionsleistung und Effizienz des Herzens. Die CCM erhöht nachweislich Kontraktilität und Herzleistung indem es diese Prozesse rückgängig macht.<sup>24, 25, 26</sup>

### Phase 1



### Innerhalb von Sekunden: Normalisierung der Aktivität von Schlüsselproteinen der intrazellulären Calcium-Regulation

Die CCM-Signale erreichen direkt einen ellipsenförmigen Myokard-Bereich von einigen Zentimetern. In diesem Bereich normalisiert sich die Aktivität von Schlüsselproteinen der Calcium-Regulation innerhalb weniger Sekunden. Bereits unmittelbar nach Aktivierung des Systems kann eine erhöhte Ejektionsfraktion, d.h. eine Verbesserung der Kontraktilität des Herzmuskels beobachtet werden.

<sup>20</sup> RC Gupta, et al. (2009) Ca(2+)-binding proteins in dogs with heart failure: effects of cardiac contractility modulation electrical signals. Clin Transl Sci. 2009; 2(3):211-5.

<sup>21</sup> C Butter, et al. (2008) Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(18):1784-9.

<sup>22</sup> C Butter, et al. (2007) 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(2):137-42.

<sup>23</sup> G Goliash, et al. (2012) 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(3):408-15.

<sup>24</sup> RC Gupta, et al. (2009) Ca(2+)-binding proteins in dogs with heart failure: effects of cardiac contractility modulation electrical signals. Clin Transl Sci. 2009; 2(3):211-5.

<sup>25</sup> C Butter, et al. (2007) 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(2):137-42.

<sup>26</sup> AR. Lyon, et al. (2013) Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. Nat Rev Cardiol. 2013;10(10):584-98.

## Phase 2

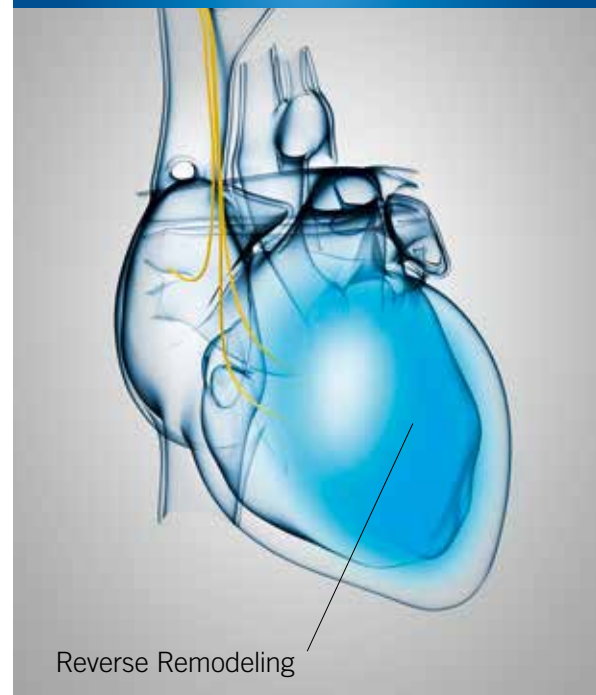


### Innerhalb von Stunden: Umkehrung des fetalen Genexpressionsprogramms

In den nächsten Stunden wird das pathologische fetale Genexpressionsprogramm unterbrochen und das normale adulte Genexpressionsprogramm wieder aktiviert. Folglich werden Proteine wieder verstärkt im normalen adulten Genexpressionsmuster gebildet.

Die Expression von Genen, die mit der elektrophysiological Kopplung zwischen den Herzmuskelzellen in Zusammenhang steht, wird ebenfalls verbessert, d.h. die Leitfähigkeit wird potenziell erhöht, was zu einer entsprechend weiteren Vergrößerung des Wirkungsbereiches führt.

## Phase 3



### Innerhalb von Monaten: Reverse Remodeling

Im weiteren Verlauf der Behandlung wird der mechanische Stress im Herzmuskel immer mehr verringert. Biopsien und echokardiographische Studien zeigen globale Effekte nach einem Zeitraum von drei Monaten.

Das pathologische fetale Genexpressionsprogramm wird global gestoppt und umkehrt, es kommt zu einem Reverse Remodeling.



## Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien

Bis Mitte 2015 nahmen mehr als 900 Patienten an klinischen Studien im Rahmen der CCM™-Therapie teil. Die typischen Patienten in den meisten Studien hatten trotz Guideline-entsprechender Medikation Symptome der NYHA-Klassen II-IV, eine EF von 20–40 % und einen normalen QRS-Komplex.

### FIX-HF-5

An dieser multizentrischen, randomisierten Studie (USA) nahmen Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV, verminderter EF und QRS-Dauer von <130ms teil.

Daten von 428 Patienten zeigten während der Spiroergometrie eine signifikante Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\Delta$  Peak  $VO_2$ ) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (MLWHFQ, NYHA). (Abbildung 4, 5)<sup>27</sup>

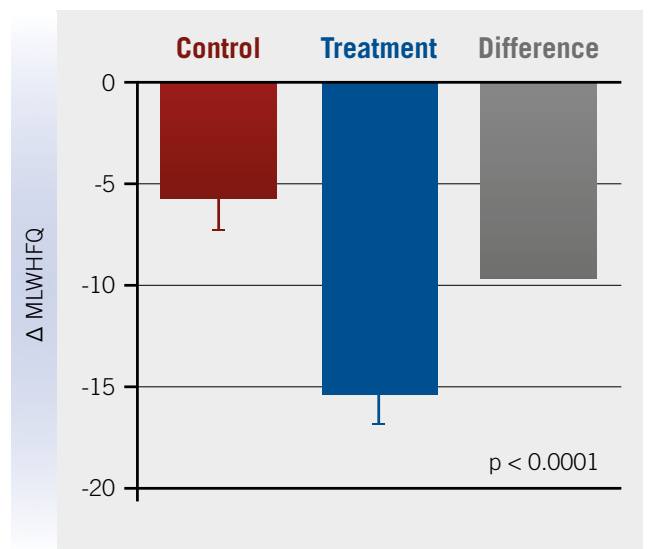
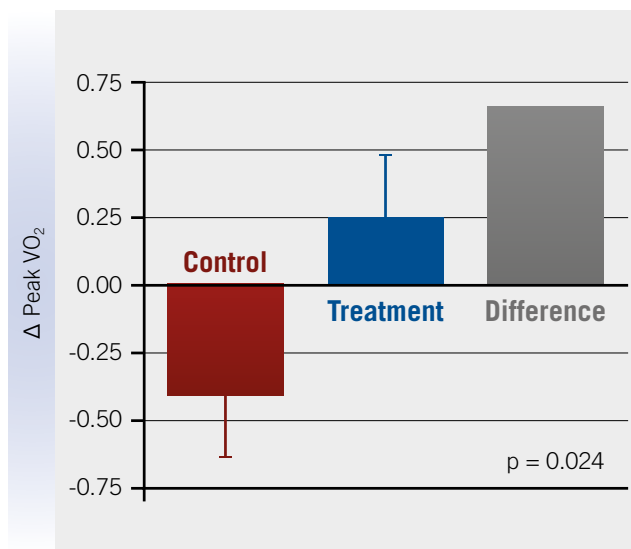


Fig. 4 and 5: Data from the FIX-HF-5 Trial. Change in maximum oxygen uptake ( $\Delta$  Peak  $VO_2$ ) and quality of life (MLWHFQ) respectively.

<sup>27</sup> A. Kadish, et al. (2011) A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011; 161(2):329-337.e1-2.

## Klinischer Nutzen der CCM – ein Vergleich

Die veröffentlichten Ergebnisse der CCM Hauptstudien zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität sowie der Herzfunktion im Vergleich zu CRT und ICD.

Die Wirkung der CCM bei Patienten mit schmalen QRS-Komplex ist vergleichbar mit dem Effekt der CRT bei Patienten mit QRS-Verbreiterung.<sup>28</sup>

Patienten mit EF  $\geq$  25 % und NYHA III zeigten bei allen Endpunkten eine deutliche Verbesserung. Diese Verbesserung schien bei Patienten mit EF  $\geq$  35 % sogar noch höher zu sein.<sup>29</sup>

Diese Ergebnisse führten zu einer weiteren, aktuell noch laufenden Studie mit 230 Patienten (EF zwischen 25 % und 45 %).

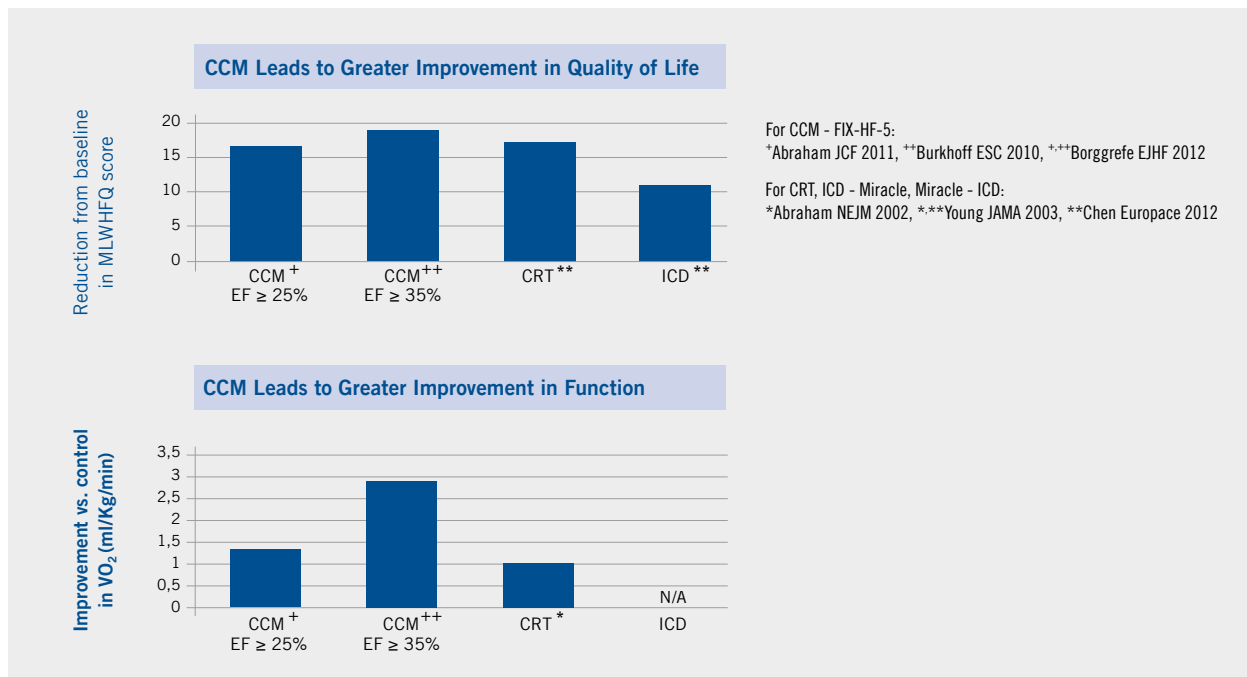


Fig. 6: CCM leads to greater improvement in function and quality of life.<sup>30, 31, 32</sup> (for CCM); <sup>33, 34, 35</sup> (for CRT)

<sup>28</sup> M. Borggreffe, D. Burkhoff (2012) Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2012; 14: 703–712.

<sup>29</sup> W.T. Abraham, et al. (2011) 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(9):710-7.

<sup>30</sup> W.T. Abraham, et al. (2011) 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(9):710-7.

<sup>31</sup> D. Burkhoff, et al. (2010) Cardiac contractility modulation by electrical signals applied during the absolute refractory period as a treatment for chronic heart failure. Heart Failure Device Management. Edited by AM Feldman. 2010;44-58.

<sup>32</sup> M. Borggreffe, D. Burkhoff (2012) Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2012; 14: 703–712.

<sup>33</sup> W.T. Abraham, et al. (2002) Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2002; 346:1845-1853.

<sup>34</sup> J.B. Young, et al. (2003) Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289(20): 2685-94.

<sup>35</sup> S. Chen, et al. (2012) Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. Europace. 2012 Nov;14(11):1602-7.

## Veröffentlichte Metaanalyse aller randomisierten Studien

Eine Metaanalyse mit einzelnen Patientendaten von 641 Fällen aus 3 randomisierten Studien zeigt, dass CCM™ einen signifikanten Nutzen für die funktionelle Herzleistung und Lebensqualität hat.

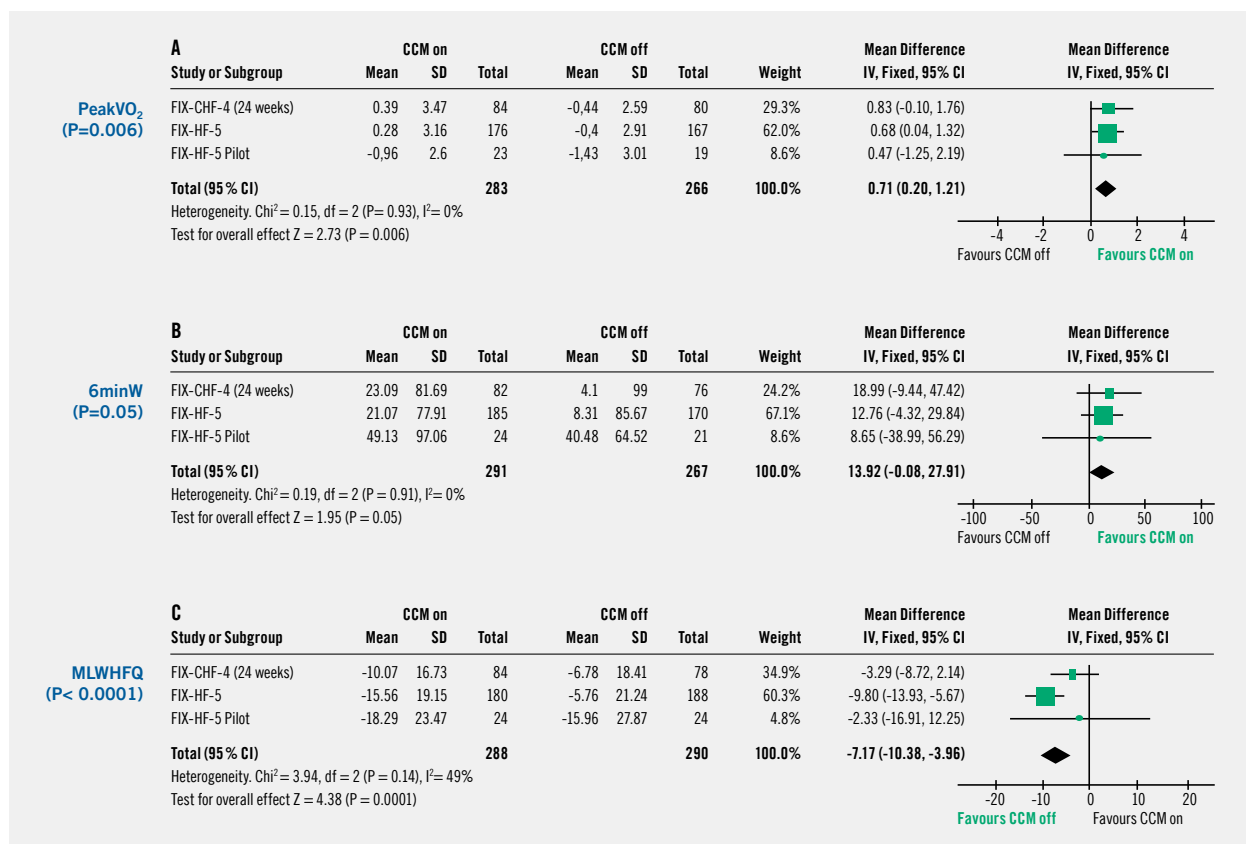


Fig. 7: Giallauria et al. (IJC 2014) Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials.

## Langzeit-Überlebensrate von Patienten mit CCM: retrospektive monozenrische Analyse

Mehrere Kliniken untersuchten rückwirkend den langfristigen Nutzen der CCM-Therapie. Ein Bericht über 81 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, verminderte EF) beschreibt eine signifikante Verbesserung durch die CCM im Laufe einer mittleren Follow-up-Phase von 34 Monaten (Bereich: 6–123 Monate). Die Patientengruppe zeigte eine signifikante Langzeitverbesserung bei Größe und Funktion der linken Herzkammer, Lebensqualität, NYHA-Klasse, Peak-VO<sub>2</sub> sowie ein reduziertes NT-proBNP.

Selbst nach langer Nachbeobachtung hatten nahezu 75 % der Patienten eine um mindestens eine Klasse verbesserte NYHA-Einstufung.

Zudem weisen im Vergleich zum Sterberisiko-Score pro Patient (errechnet nach dem MAGGIC-Modell) die Langzeitergebnisse darauf hin, dass das Langzeit-Überleben mit CCM besser als erwartet ist (p=0,022).<sup>36</sup>

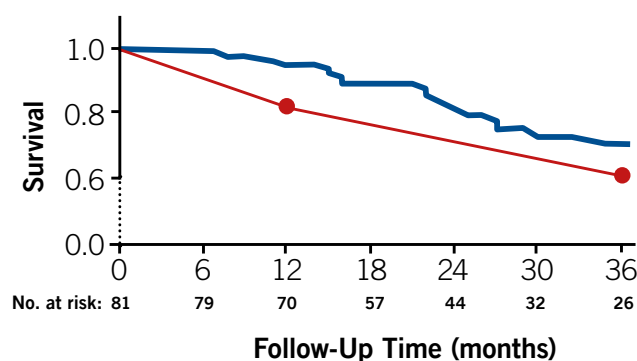


Fig. 8: Observed Kaplan-Meier survival curve (blue) compared to point estimates of survival at 1 and 3 years provided per patient by the MAGGIC score.

<sup>36</sup> J. Kuschyk, et al. (2015) Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. Int J Cardiol 2015 (183C): 76–81.

Auch ein weiterer Bericht mit Daten von 68 CHF-Patienten, der über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren (bis zu 10 Jahren) durchgeführt wurde, zeigt, dass die Lebenserwartung dieser Patienten im Vergleich zum Sterberisiko-Score pro Patient (berechnet nach dem SHFM-Modell) besser als erwartet ist ( $p=0,007$ ).<sup>37</sup>

Parameter	Baseline	Long-term follow-up	P
NYHA	3.0 (0.5)	2.3 (0.9)	0.001
MLWHFQ	49.9 (17.7)	32.2 (18.2)	0.001
LVEF, %	23.1 (7.9)	29.4 (8.6)	0.001
LVEDD, mm	66.5 (7.7)	64.6 (8.9)	0.003
LVESD, mm	57.9 (7.8)	54.8 (9.2)	0.001
Peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	13.9 (3.3)	14.6 (3.5)	0.1
NT-proBNP, mg/dl	4395 (3818)	2762 (3490)	0.001
QRS duration, ms	112.0	112.8	ns

Table 1. Efficacy parameters at baseline and at long-term follow-up (mean and SD).<sup>38</sup>

Abkürzungen:

NYHA: New York Heart Association

MLWHFQ: Minnesota Living with Heart Failure (Fragebogen zum Leben mit Herzinsuffizienz)

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

Peak VO<sub>2</sub>: Maximale Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht

NT-proBNP: N-terminales Propeptid BNP (Brain Natriuertic Peptide)

## Beachtenswerte Publikationen

- **Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure.** *Heart Failure Review*, 2016
- **Ponikowski P, A. Voors, S. Anker, et al. 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.** *European Heart Journal*, 2016
- **Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration.** *International Journal of Cardiology*, 2016
- **Liu Ming, Fang Fang, Luo Xiu Xia, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study.** *International Journal of Cardiology*, 2016
- **Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients.** *International Journal of Cardiology*, 2015
- **Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials.** *International Journal of Cardiology*, 2014
- **Kuck KH, Bordachar P, Borggreffe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association.** *Europace*, 2014
- **Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure.** *Nature Reviews Cardiology*, 2013
- **Borggreffe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure.** *European Journal of Heart Failure*, 2012
- **Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure.** *Journal of Cardiac Failure*, 2011
- **Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling.** *JACC Cardiovascular Imaging*, 2009
- **Butter C, Rastogi S, Minden HH, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology*, 2008
- **Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure.** *European Heart Journal*, 2008

<sup>37</sup> A. Kloppe, et al. (2016) Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*.2016; 21968.

<sup>38</sup> J. Kuschyk, et al. (2015) Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol* 2015 (183C): 76-81.