

## UNOS 2 statüsündeki son dönem kalp yetersizliği hastalarında kalp naklinin mortaliteye etkisi

The effect of heart transplantation on mortality in end-stage heart failure patients with UNOS status 2

Dr. Hamza Duygu,<sup>1</sup> Dr. Mehdi Zoghi,<sup>1</sup> Dr. Sanem Nalbantgil,<sup>1</sup> Dr. Çağatay Engin,<sup>2</sup>  
Dr. Tahir Yağdı,<sup>2</sup> Dr. Azem Akıllı,<sup>1</sup> Dr. Mustafa Akın,<sup>1</sup> Dr. Mustafa Özbaran<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Medikal ve cihazlı destek tedavilerindeki son gelişmelere rağmen UNOS 2 (United Network for Organ Sharing) statüsündeki son dönem kalp yetersizliği hastalarında tedavi stratejileri halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, UNOS 2 son dönem kalp yetersizliği olan ve kalp nakli bekleme listesine alınan hastaların bekleme sürecindeki klinik durumları ve prognozları incelendi.

**Çalışma planı:** Çalışmada UNOS 2 statüsünde olan ve kalp nakli programına alınan 78 hasta (62 erkek, 16 kadın; ort. yaş 43±12) incelendi. Nakil programına alındıktan sonra hastaların kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığı, bir üst UNOS sınıfına ilerleme, nakil yapılıp yapılmadığı ve mortalite oranları değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların listede bekleme süresi ortalama 17±10 ay idi. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığı 4±2/yıl bulundu. Yedi hastaya (%9) devamlı ventrikül taşikardisi nedeniyle kardioverter defibrilatör takıldı. Dokuz hastada (%11.5) UNOS 1B'ye ilerleme görüldü. On sekiz hastaya (%23.1) listede altı aylık bekleme süresinden sonra ortotopik kalp nakli uygulandı. Kalp nakli uygulanan hastalarda mortalite oranı %22.2 (4 hasta), bekleme listesinde olan hastalarda ise %25 (15 hasta) bulundu (p=0.03). Nakil listesindeyken kaybedilen hastaların 11'inde (%73.3) neden ani ölüm idi. Nakil uygulanan hastalarla izlemdeki hastalar sonlanım noktası olarak mortalite ve UNOS 1B'ye ilerleme açısından karşılaştırıldığında, nakil yapılmayan grupta oran anlamlı derecede daha yüksek idi (24 hasta, %40 ve 4 hasta, %22.2; p=0.01).

**Sonuç:** UNOS 2 statüsündeki hastalarda ilerideki klinik kötüleşmelerin, sık kalp yetersizliği ataklarının ve kardiyak ölümlerin önlenmesi açısından kalp nakli uygun bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar sözcükler:** Ani ölüm/etyoloji; kalp yetersizliği, konjestif; kalp nakli; hasta seçimi; bekleme listesi.

**Objectives:** Despite recent developments in medical treatments and assist device applications, management strategies for end-stage heart failure patients with UNOS status 2 (United Network for Organ Sharing) are still controversial. We evaluated the clinical condition and prognosis of end-stage heart failure patients with UNOS status 2, who were placed on the waiting list for heart transplantation.

**Study design:** The study included 78 patients (62 men, 16 women; mean age 43±12 years) with UNOS status 2. The patients were assessed in terms of frequency of hospitalization during waiting for transplantation, shift to a higher level of UNOS status, transplantations performed, and mortality.

**Results:** The mean duration of waiting on the list was 17±10 months. The frequency of hospitalization due to heart failure was 4±2/year. An implantable cardioverter defibrillator was used in seven patients (9%) for persistent ventricular tachycardia. Nine patients (11.5%) shifted to UNOS status 1B. Eighteen patients (23.1%) underwent orthotopic heart transplantation following six months of waiting on the list. Mortality rates were 25% (n=15) and 22.2% (n=4) for patients on the waiting list and for transplant patients at the end of the first year of transplantation, respectively (p=0.03). The main cause of mortality was sudden cardiac death (73.3%, n=11) for patients on the transplantation list. There was a significant difference in terms of combined end-point of mortality and shift to UNOS status 1B between transplanted (n=24, 40%) and untransplanted (n=4, 22.2%) patients (p=0.01).

**Conclusion:** Heart transplantation is an appropriate alternative for preventing impending clinical deterioration, frequent attacks of heart failure, and cardiac deaths in patients with UNOS status 2.

**Key words:** Death, sudden/etiology; heart failure, congestive; heart transplantation; patient selection; waiting lists.

Geliş tarihi: 07.05.2006 Kabul tarihi: 29.06.2006

Yazışma adresi: Dr. Hamza Duygu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir.  
Tel: 0232 - 390 40 01 Fax: 0232 - 390 32 87 e-posta: hamzakard@yahoo.com

Günümüz nüfusunun giderek yaşlanması, akut miyokard infarktüsünün daha etkin tedavi edilebilmesi ve bununla paralel olarak sağkalım oranlarının artmasıyla kalp yetersizliği (KY) sıklığında son yıllarda önemli bir artış olmuştur.<sup>[1]</sup> Tüm hastaneye yatış nedenlerinin kadınlarda %4.7'si, erkeklerde %5.1'i KY'ye bağlıdır.<sup>[2]</sup> Son yıllarda geliştirilen medikal tedavi yöntemleri ve destek cihazlarına rağmen, toplum içindeki yaygınlığı ve yüksek maliyetine de bağlı olarak KY'nin mortalite ve morbiditesi oldukça fazladır. Kalp yetersizliği tanısı konan hastaların yarısı dört yıl içinde kaybedilmektedir. Bu oranlarla KY hem erkeklerde hem de kadınlarda birçok maligniteden daha ölümcül bir seyir göstermektedir.<sup>[3]</sup> Son dönem KY tedavisinde son basamak olan kalp nakli, bu grup hastalarda sağkalım üzerine olumlu etkisi olan ve hastanın yaşam kalitesini artıran etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak, günümüzde son dönem KY nedeniyle kalp nakli listesine alınan hastaların sayısı artmasına karşın, uygun verici sayısının bununla orantılı olarak artmaması nedeniyle listeye alınan her hastaya istenilen zamanda kalp nakli yapılamamaktadır. Öte yandan, klinik durumu daha stabil olan UNOS 2 (United Network for Organ Sharing) hastalarda kalp nakli önceliği daha azdır. Ancak, en uygun nakil zamanı ve öncelikli hastaların belirlenmesi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, nakil önceliği daha az olan UNOS 2 statüsünde nakil listesine alınan hastalarda kalp naklinin mortaliteye etkisi geriye dönük olarak araştırıldı.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Şubat 1998-Haziran 2005 tarihleri arasında UNOS 2 statüsünde olan 78 hasta (62 erkek, 16 kadın; ort. yaş 43±12) kalp nakli programına alındı. Kalp nakli adaylarının kliniği UNOS ölçütlerine göre değerlendirildi ( $\leq 30$  gün mekanik dolaşım desteğinde olan ve kalp nakli olmaksızın yaşam beklentisi  $< 7$  gün olanlar 1A, sol ventrikülü destekleyen cihazlara 30 günden fazla gereksinimi olanlar ile devamlı pozitif inotrop desteğinde olanlar 1B).<sup>[4]</sup> Kalp nakli için kontrendikasyon kabul edilen ölçütler şunlardı: İleri yaş ( $> 65$ ); geri dönüşümsüz karaciğer, böbrek ve akciğer hastalıkları; aktif enfeksiyon, insüline bağımlı diyabetes mellitus ve buna bağlı son organ hasarı, ciddi obezite, ciddi periferik veya serebrovasküler hastalık, malignite, psikiyatrik hastalıklar ve geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon (pulmoner vasküler direnç  $> 6$  Wood ünitesi).<sup>[5]</sup>

Nakil listesindeki hastalara Hewlett Packard Sonos 2000 cihazı (Hewlett Packard, Andover, MA, ABD) ve 2.5 mHz frekanslı transduser ile transtora-

sik ekokardiyografi yapıldı. Ölçümlerde Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri temel alındı.<sup>[6]</sup> Sağ ve sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonları (EF) modifiye Simpson yöntemiyle,<sup>[6]</sup> sistolik pulmoner arter basıncı ise triküspid yetersizliği akımından Bernoulli eşitliği<sup>[7]</sup> kullanılarak hesaplandı. Tüm olgulara Judkins tekniği ile koroner anjiyografi ve sağ-sol kalp kateterizasyonu uygulandı. Anjiyografide epikardiyal ana koroner arterlerde veya önemli dallarında %70'in üzerinde darlık bulunması koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Hemodinamik olarak pulmoner arter sistolik ve ortalama basınçları ile pulmoner kapiller tıkalı basıncı ölçüldü. Ayrıca, ortalama pulmoner arter basıncı ile pulmoner kapiller tıkalı basıncı farkı olan transpulmoner gradiyent hesaplandı. Hastaların nakil programına alındıktan sonra kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığı, bir üst UNOS sınıfına ilerleme, nakil yapıp yapılmadığı ve mortalite oranları değerlendirildi. Kalp nakli yapılanlar ile listede bekleyen hastalar mortalite ve klinik durumları açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde kantitatif veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kalitatif değerler ise yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki kategorik verilerde ki-kare testi veya Fisher kesin ki-kare testi, devamlılık gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student t-testi uygulandı. Karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Kalp yetersizliği 21 hastada (%26.9) iskemik kardiyomiopati, 53 hastada (%68) dilate kardiyomiopati, dört hastada (%5.1) ise diğer nedenlere (restriktif kardiyomiopati, hipertrofik kardiyomiopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi) bağlıydı. Sol ventrikül ve sağ ventrikül ortalama EF değerleri sırasıyla  $26 \pm 8$  ve  $45 \pm 12$  bulundu. Ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı  $52 \pm 10$  mmHg, kateterizasyon ile  $54 \pm 8$  mmHg, ortalama pulmoner arter basıncı  $21 \pm 8$  mmHg, pulmoner kapiller tıkalı basıncı  $14 \pm 3$  mmHg ve transpulmoner gradiyent  $7 \pm 2$  mmHg ölçüldü. Hastaların listede bekleme süresi ortalama  $17 \pm 10$  aydı. Bu gruptaki hastaların KY nedeniyle hastaneye yatış sıklığı  $4 \pm 2$ /yıl bulundu. İzlemede yedi hastaya (%9) devamlı ventrikül taşikardisi nedeniyle kardioverter defibrilatör (ICD) takıldı. Dokuz hastada (%11.5) UNOS 1B'ye ilerleme görüldü. On sekiz hastaya (%23.1) listede altı aylık bekleme süresinden sonra ortotopik kalp nakli uygulandı. Kalp nakli uygulanan hastalarda mortalite oranı %22.2 (4 hasta) iken, bekleme listesine olan hastalarda %25 (15 hasta) idi ( $p=0.03$ ). Nakil listesindey-

ken kaybedilen hastaların %73.3'ünde (11/15) kalp nedeni ani ölüm görüldü. Nakil uygulanan hastalarla izlemdeki hastalar sonlanım noktası olarak mortalite ve UNOS 1B'ye ilerleme açısından karşılaştırıldığında, nakil yapılmayan grupta oran anlamlı derecede daha yüksek idi (24 hasta, %40 ve 4 hasta, %22.2; p=0.01).

### TARTIŞMA

Kalp nakli, son dönem kalp yetersizliğinin tedavisinde kabul gören ve yaşamı uzatan bir tedavi seçeneği olmasına rağmen yaygın olarak uygulanamamaktadır. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri uygun vericilerin bulunamamasıdır. Dolayısıyla, bekleme listesinde olan hastaların tümü bu etkin tedaviden yararlanamamaktadır.<sup>[8,9]</sup> Kalp nakli bekleme listesinde olan hastaların yaklaşık %20'si uygun verici bulunmadan kaybedilmektedir.<sup>[10]</sup> Bu oranı düşürebilmek için, 1999 yılında kullanıma giren UNOS sınıflamasıyla hastaların nakil öncelikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu sınıflamada en öncelikli gruplar UNOS 1A ve 1B olarak belirlenmiş ve daha stabil olan UNOS 2 hastalar ikinci planda öncelikliler grubuna alınmıştır. ACC/AHA kılavuzlarında UNOS 1A ve 1B'ye uyan hasta gruplarına kesin endikasyonla kalp nakli önerilirken, UNOS 2'ye uyan hastalar için kalp nakli yetersiz endikasyonlar arasında geçmektedir.<sup>[11]</sup> Günümüzde UNOS 2 hastalarında kalp naklinin mortaliteye etkisi tam olarak belli değildir. Çalışmamızda bu hasta grubunda kalp naklinin mortaliteye etkisi araştırılmıştır.

UNOS sınıflamasının kullanıma girdiği 1999 yılından günümüze kadar KY'nin tedavisinde çeşitli ilerlemeler kaydedilmiştir. Medikal tedavi alanında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokerler ve aldosteron antagonistlerinin KY'de sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[12-14]</sup> Cerrahi tedaviyle ilgili olarak REMATCH çalışmasında (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure) sol ventrikül destek cihazlarının ileri evre KY hastalarında sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Ayrıca, son yıllarda biventriküler *pacemaker* ve takılabilir kardiyoverter defibrilatörlerin KY'de mortaliteye olumlu etkileri gösterilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Tüm bu gelişmelere rağmen, ileri evre ağır KY'de yıllık mortalite yaklaşık %50'dir.<sup>[18]</sup> Bu aşamada KY'de en kalıcı çözüm olan kalp nakli listelerine eklenen hasta sayısı gün geçtikçe artış gösterirken, verici sayısı bununla orantılı artmamakta ve listeye alınan her hastaya nakil yapılamamaktadır.<sup>[19]</sup> UNOS 2 statüsünde listeye alınan hastalar ise, nakil önceliği olmadığı için izlemde ani

ölüm nedeniyle veya bir üst UNOS sınıfına ilerleyerek kaybedilebilmektedir. Jimenez ve ark.<sup>[20]</sup> iki yıllık izlem süresinde, kalp nakli listesindeki UNOS 2 KY'li 4255 olgunun %7.3'ünün UNOS 1A, %31.7'sinin de UNOS 1B'ye ilerlediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise hastaların %11.5'inin UNOS 1B'ye ilerlediği görüldü. Jimenez ve ark.nın<sup>[20]</sup> çalışmasında UNOS 2 hastalarında kalp naklinin mortaliteye olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir. Anılan çalışmada, mortalite üzerine olumlu etkinin sadece UNOS 2'den bir üst sınıfa ilerleyen hastalarda olduğu ve pulmoner basınçlar ile pulmoner kapiller tıkalı basıncındaki artışın bu hastalarda kalp naklinin öngördürücü göstergeleri olduğu bulunmuştur. Rickenbacher ve ark.<sup>[21]</sup> ciddi sol ventrikül yetersizliği olan ve nakil için bekletilen hastalarda dört yıllık sağkalımın %84 olduğunu, izlemde çoğu hastanın fonksiyonel kapasitesinin ve hemodinamisinin bozulmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak, yukarıdaki çalışmalarda nakil ile mortalitenin fazla azaltılamamasının en önemli nedeni, izlem sırasında dekompanse olan ve bir üst statüye ilerleyen hastalara, ülkemiz koşullarında çok fazla uygulama şansı bulamadığımız sol ventrikül destek cihazlarının takılabilmesi; fosfodiesteraz inhibitörleri gibi, kalp nakli adaylarında daha etkili pozitif inotropoların uygulanması ve takılabilir kardiyoverter defibrilatörlerin daha yaygın kullanımınıdır. İzlem süresinde hastaların bir üst statüye yükselmeleri de göz önüne alındığında, çalışmamızda kalp naklinden elde edilen yarar daha fazla bulunmuştur.

Kalp nakli listesinde bekleyen hastalarda ani ölüm riski yüksektir.<sup>[9,22,23]</sup> Listede bekleyen hastalarda bu oran yaklaşık %70'tir.<sup>[24]</sup> Çalışmamızda bu oran %73.3 bulunmuştur. Sandner ve ark.<sup>[25]</sup> kalp nakli listesine alınan hastalarda ICD'nin bekleme sürecinde mortaliteyi azalttığını ve endişelerin tersine, sol ventrikül yetersizliğine bağlı ölümleri de artırmadığını göstermişlerdir. Bu bağlamda, bekleme sürecinde ICD'nin daha yaygın kullanımı ani ölümleri azaltarak bu hastaların nakil şansını artıracaktır. ACC/AHA/NASPE'nin 2002 yılında yayınladığı kılavuzda, nakil bekleyen ve ventrikül taşiaritmilerine bağlı senkop gibi ciddi semptomları olan hastalarda ICD kullanımı sınıf IIb (kanıt düzeyi C) endikasyon olarak önerilmektedir.<sup>[26]</sup> Çalışmamızda da ventrikül taşikardisi nedeniyle yedi hastaya ICD takılmıştır.

Nakil uygulanan hastaların bir bölümünde ameliyat sonrası dönemde fırsatçı enfeksiyonlar, rejeksiyon, allogreft vaskülopati ve sağ ventrikül yetersizliği görülebilmektedir. İlk yıllarda ölümler daha

fazla iken, yeni immünespresiflerin bulunması ve ameliyat sonrası bakımın iyileşmesiyle son yıllarda nakil sonrası mortalite azalmıştır. Bu nedenle, nakil uygulanan hastalarda mortalite daha az olmaktadır. Bu durum, stabil KY hastalarında kalp naklinin sağ-kalıma katkısını daha fazla artırmaktadır. Yani, izlem sürecindeki mortalite ameliyat sonrası mortaliteden daha fazla olmaktadır. Çalışmamızda bu sınıftaki hastalarda kalp nakli sonrası mortalite oranı %22.2 bulunmuştur.

Günümüzde, UNOS 2 hastalarda ICD, biventriküler *pacemaker*, medikal tedaviler ve sol ventrikül destek cihazlarını kalp nakli ile karşılaştıran prospektif çalışmalar yoktur. Dolayısıyla, bu hastaların yeni tedavi şekilleri ile izlenmesi veya kalp nakli yapılması yaklaşımlarından hangisinin üstün olduğu belli değildir. Bir diğer konu da UNOS 2 hastalarda mortaliteye olumlu etkisinin çok net olmaması yanı sıra, kalp naklinin yaşam kalitesini ve efor kapasitesini nasıl etkilediğidir. Bazı çalışmalarda, denerve kalbin eforla orantılı kardiyak debi artışı sağlayamaması nedeniyle nakil yapılanlarla medikal tedavi ile izlenen hastalar arasında maksimum iş yükü ve solunumsal yanıt açısından fark bulunmadığı belirtilmekle birlikte, kalp naklinin yaşam kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir.<sup>[27-29]</sup> Ancak, çalışmaların yetersizliği nedeniyle, UNOS 2 hastalarda kalp naklinin maliyet etkinliğine (cost-effectiveness) ve yaşam kalitesine etkisi belli değildir. Çalışmamızın geriye dönük olması nedeniyle kalp naklinin maliyete ve yaşam kalitesine etkisi incelenmemiştir.

Sonuç olarak, ilerideki klinik kötüleşmenin, sık kalp yetersizliği ataklarının önlenmesi ve mortalite oranlarının azaltılması açısından UNOS 2 hastalarda kalp nakli, uygun verici bulunabilirse önemli bir tedavi seçeneğidir diyebiliriz.

#### KAYNAKLAR

1. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60-9.
2. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001;22:209-17.
3. 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;3:315-22.
4. Kauffman HM, McBride MA, Graham WK, Wolf JS, Ellison MD, Daily OP. United network for organ sharing donor data update, 1988-1995. *Transplant Proc* 1997;29:122-4.
5. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:805-15.
6. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 358-67.
7. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
8. Balk AH, Simoons ML, Meeter K, Mochtar B, Bal E, Verwey HF, et al. Too early for cardiac transplantation-the right decision? *Eur Heart J* 1992;13:1339-44.
9. McManus RP, O'Hair DP, Beitzinger JM, Schweiger J, Siegel R, Breen TJ, et al. Patients who die awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:159-71.
10. Schmidinger H. The implantable cardioverter defibrillator as a "bridge to transplant": a viable clinical strategy? *Am J Cardiol* 1999;83:151D-7D.
11. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
12. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
13. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
15. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P,

- Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, et al. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation* 2004;110:975-81.
16. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004;93:101-3.
17. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, et al. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-65.
18. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-23.
19. Chen JM, Weinberg AD, Rose EA, Thompson SM, Mancini DM, Ellison JP, et al. Multivariate analysis of factors affecting waiting time to heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:570-5.
20. Jimenez J, Bennett Edwards L, Higgins R, Bauerlein J, Pham S, Mallon S. Should stable UNOS Status 2 patients be transplanted? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:178-83.
21. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, Vagelos RH, Schroeder JS, Willson K, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1192-7.
22. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. DEFIBRILAT Study Group. *Am J Cardiol* 1991;68:545-6.
23. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Crijns HJ, van Gilst WH, Hillege H, et al. Mode of death in patients with congestive heart failure: comparison between possible candidates for heart transplantation and patients with less advanced disease. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:367-71.
24. Nagele H, Rodiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:869-76.
25. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, Taghavi S, Schmidinger H, Pacher R, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I171-6.
26. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1183-99.
27. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, Lem V, Walden J, Kobashigawa JA, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990; 81:78-85.
28. Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM. Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 1992;69:547-53.
29. Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C. Improvement in quality of life in patients with heart failure who undergo transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:749-57.