

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Fortschritte in der Therapie der Herzinsuffizienz

Watzinger N, Fruhwald FM, Klein W

Maier R, Wonisch M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8 (5)

175-179

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

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

FORTSCHRITTE IN DER THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

Advances in the treatment of heart failure

The prevention and treatment of the underlying disease and the reduction of morbidity and mortality are the primary objectives in the treatment of chronic heart failure. Therapeutic possibilities have considerably expanded during the past decade. Nowadays treatment options consist of drug treatment and surgical interventions reserved for advanced cases. Standard medical therapy comprises angiotensin-converting enzyme inhibitors,

diuretics, beta-blocking agents and cardiac glycosides. In addition, angiotensin II-receptor blockers, oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs are prescribed on specific occasions. Moreover, endothelin antagonists, vasopeptidase inhibitors, cytokine antagonists, and multisite pacing are currently evaluated in clinical trials and may be added to the therapeutic armamentarium in the near future.

von Risikofaktoren bei koronarer Herzerkrankung, die exakte Blutdruckeinstellung bei arterieller Hypertonie, die operative Korrektur hämodynamisch signifikanter Vitien und die Implantation eines anti-bradykarden oder antitachykarden Schrittmachersystems bei klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen.

Jedem Patienten sollte empfohlen werden, exzessives Übergewicht zu reduzieren, Nikotin- und Alkoholkarenz (insbesondere bei äthylischer Kardiomyopathie) einzuhalten und körperliche Schwerarbeit zu vermeiden. Bei stabiler Herzinsuffizienz kann regelmäßiges Ausdauertraining, wie Spaziergehen oder Radfahren, die Belastbarkeit und die Lebensqualität positiv beeinflussen und ist eine sinnvolle Ergänzung zur medikamentösen Behandlung [2, 3]. Tägliche Gewichtskontrollen und eine Reduktion der Salzzufuhr auf maximal 3 g/Tag gehören ebenfalls zu den Allgemeinenempfehlungen. Eine Flüssigkeitsrestriktion auf 1–2 l/Tag ist insbesondere beim Auftreten einer Verdünnungshyponatriämie oder Ödemneigung angezeigt [4].

ZUSAMMENFASSUNG

Die primären Ziele in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz liegen in der Ausschaltung der auslösenden Ursache und der Verbesserung der Morbidität und Mortalität. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich im letzten Jahrzehnt deutlich erweitert und beinhalten neben der konservativen Behandlung auch chirurgische Verfahren, die in fortgeschrittenen Stadien zur Anwendung kommen. Als Standardtherapeutika stehen heutzutage ACE-Hemmer, Diuretika, Betablocker und Herzglykoside zur Verfügung. Fakultativ werden auch Angiotensin II-Rezeptorblocker, orale Antikoagulantien und Antiarrhythmika eingesetzt. Endothelinantagonisten, Vasopeptidasehemmer, Zytokinantagonisten und Multisite Pacing befinden sich derzeit in klinischer Erprobung und könnten in den nächsten Jahren das therapeutische Spektrum erweitern.

EINLEITUNG

In Europa leiden ca. 0,4–2 % der Gesamtbevölkerung an einer chronischen Herzschwäche. Insbesondere

in der Altersgruppe über 65 Jahre ist die Prävalenz dieses Krankheitsbildes weiterhin im Steigen begriffen und wird bis auf 6 % geschätzt. Der Verlauf ist oftmals progredient, und kaum ein andere Erkrankung ist mit einer ähnlich hohen Sterblichkeit behaftet. Bis vor 15 Jahren war die Behandlung primär auf die Verbesserung der Hämodynamik und somit der klinischen Symptomatik ausgerichtet. In der Zwischenzeit konnte gezeigt werden, daß die Aktivierung des neurohumoralen Systems eine wesentliche Rolle in der Progression und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz besitzt [1]. Das hat zu einem Umdenken in der Behandlung der Herzinsuffizienz und zu neuen therapeutischen Möglichkeiten geführt. Das vorliegende Manuskript beinhaltet eine Darstellung der Fortschritte in der Behandlung der Herzinsuffizienz und einen Ausblick auf mögliche therapeutische Optionen.

URSACHENBESEITIGUNG UND BASISMASSNAHMEN

Die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache steht in der Herzinsuffizienzbehandlung an erster Stelle [2]. Dazu gehören Revaskularisationsmaßnahmen und die Behandlung

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Angiotensin-Converting Enzyme Hemmer

ACE-Hemmer gehören zum Standardrepertoire der Herzinsuffizienzbehandlung. Sie verbessern die klinische Symptomatik, senken die Mortalität und verhindern die Progression der Erkrankung. ACE-Hemmer sind sowohl bei symptomatischer Herzinsuffizienz [5–8], bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion [9, 10] als auch in der Früh- und Spätphase eines Myokardinfarkts mit eingeschränkter Pumpfunktion indiziert [10–12]. Somit sollten alle Patienten mit reduzierter Auswurf-fraktion (EF < 40 %) unabhängig von der klinischen Präsentation mit ei-

nem ACE-Hemmer behandelt werden (Tabelle 1). Weiters wurde kürzlich gezeigt, daß diese Indikation auch auf Gefäßpatienten mit initial normaler Pumpfunktion bzw. Diabetiker ausgeweitet werden kann, da eine ACE-Hemmertherapie in diesen Patientengruppen die Mortalität, das Schlaganfall- und Herzinfarktisiko signifikant senken kann [13].

In den meisten klinischen Studien wurden generell relativ hohe Dosen von ACE-Hemmern verwendet. In der tägliche Routine erhält allerdings nur ein Bruchteil der Patienten diese als wirksam gefundenen Standarddosierungen. Der Frage der optimalen Dosierung von ACE-Hemmern wurde in der ATLAS-Studie nachgegangen [14]. Insgesamt wurden 3164 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit niedrig- (2,5–5 mg) bzw. hochdosiertem (32,5–35 mg) Lisinopril behandelt. Obwohl die Mortalität in beiden Gruppen ähnlich war, konnte für die höhere Dosierung eine Reduktion an Hospitalisierungen insbesondere wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Außerdem war in puncto Verträglichkeit kein Unterschied zwischen beiden Dosierungen festzustellen.

Folglich sollten die in klinischen Studien verwendeten Standarddosierungen angestrebt werden. Begonnen werden sollte mit der niedrigsten Startdosis, gefolgt von einer langsamen Dosissteigerung in 1- bis 2-wöchigen Abständen bis zum Erreichen der angestrebten Zieldosis. Regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks und der Nierenfunktion zu Beginn und bei Steigerung der ACE-Hemmerdosis sind obligat. Die bekannten Nebenwirkungen einer ACE-Hemmerbehandlung sind Hypotonieneigung, der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und des Serumkaliums, trockener Reizhusten und das Auftreten eines Angioödems. Falls eine Behandlung mit ACE-Hemmern nicht toleriert wird, können als Alternative auch Angiotensin

II-Rezeptorblocker [15] oder eine Kombination aus Hydralazine und Isosorbitdinitrat [5] eingesetzt werden.

Diuretika

Bei symptomatischen Patienten (NYHA II–IV) mit Zeichen der Flüssigkeitsretention, Lungenstauung oder peripheren Ödemen sind Diuretika effektive und unverzichtbare Medikamente [2, 4, 16]. Sie sollten jedoch nur in Ergänzung einer laufenden ACE-Hemmerbehandlung eingesetzt werden, da sie als Monotherapie zu einer weiteren Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führen können [17]. Trotz Verbesserung der Lebensqualität durch Abnahme der Stauungssymptomatik gibt es für Diuretika mit Ausnahme von Spironolacton bisher keine Studien, die einen eindeutig die Prognose verbessernden Effekt zeigen konnten. Vor Erhöhung der Diuretikadosis sollte der Patient unbedingt auf die Notwendigkeit der gleichzeitigen Reduktion der täglichen Kochsalz- und gegebenenfalls auch der Flüssigkeitszufuhr hingewiesen werden. Tägliche Gewichtskontrollen sind empfehlenswert und ermöglichen zudem eine individuelle Anpassung der Diuretikadosis. Als Faustregel in der Therapieanpassung zwischen ACE-Hemmer und Diuretika sollte gelten: „Soviel ACE-Hemmer wie möglich, so wenig Diuretikum wie nötig.“

Bei milderer Formen der Herzinsuffizienz kommen primär Thiazid-diuretika zum Einsatz. Thiazide gelten als unwirksam, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min abfällt bzw. das Kreatinin über 1,8 mg/dl

ansteigt, und dürfen in diesem Fall nicht zur Anwendung kommen. Bei fortgeschrittenen Formen empfiehlt sich wegen des synergistischen Effekts die Kombination mit einem Schleifendiuretikum [18].

Aufgrund des Hyperkaliämierisikos in Kombination mit ACE-Hemmern sind Aldosteronantagonisten nur selten in der Behandlung der chronischen Herzschwäche eingesetzt worden. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß Aldosteron in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle spielt und daß trotz einer Behandlung mit ACE-Hemmern die Aldosteronsynthese nur teilweise gehemmt werden kann. Daher wurden in der RALES-Studie [19] 1663 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) neben einer Standardtherapie mit Spironolacton oder Placebo behandelt. Die Ergebnisse waren in ihrem Ausmaß überraschend, da durch eine Behandlung mit Spironolacton sowohl die Anzahl an Hospitalisierungen als auch die Gesamtmortalität um 30 % gesenkt werden konnten. Auch von seiten des Hyperkaliämierisikos hat sich die gewählte Dosis von 25 mg/Tag als sicher erwiesen. Somit steht für fortgeschrittene Stadien der Herzinsuffizienz eine weitere Behandlungsoption zu Verfügung.

Betablocker

Lange Zeit galten Betablocker bei Herzinsuffizienz als kontraindiziert. Gegen Mitte der 70er Jahre erschienen erste Berichte über positive Effekte von Betablockern. Zu einem Umdenken kam es aber erst im letzten Jahrzehnt, nachdem die Bedeu-

Tabelle 1: Therapie-Stufenplan bei chronischer Herzinsuffizienz

NYHA	ACE-Hemmer	Betablocker	Digitalis	Diuretika	Spironolacton
I	+	?	–	–	?
II	+	+	+	+	?
III	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	+

tung des neurohumoralen Systems für die Progression der Herzinsuffizienz erkannt worden war. Ähnlich wie ACE-Hemmer am Renin-Angiotensin-System agieren Betablocker durch eine Abschwächung der Effekte des erhöhten Sympathikotonus. Daraus resultieren eine Reduktion der Herzfrequenz, eine Verlängerung der Diastole sowie eine Up-Regulation der durch den chronischen Katecholaminexzeß verminderten Betarezeptoren.

Basierend auf diesen Grundlagen konnte neuerdings gezeigt werden, daß sowohl Carvedilol [20] als auch Metoprolol [21] und Bisoprolol [22] die Morbidität und die Mortalität bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion signifikant reduzieren. Bisher war allerdings unklar, ob auch Patienten in höheren NYHA-Klassen von einer Betablockerbehandlung profitieren. Unpublizierte Daten der erst kürzlich vorgestellten COPERNICUS-Studie haben auch für diese Patientengruppe (NYHA III und IV) eine bemerkenswerte Mortalitäts-senkung durch eine Behandlung mit Carvedilol gezeigt. Daher muß für Patienten mit klinischer Symptomatik zusätzlich zum ACE-Hemmer und Diuretikum eine Betablockerbehandlung empfohlen werden (Tabelle 1).

Die Therapie sollte aber nur bei stabilem Zustandsbild (keine Flüssigkeitsretention bzw. vorher optimierter Diuretikabehandlung) und mit der niedrigsten Dosis begonnen werden („start very low, go very slow“). Langsame, stufenweise Titration bis zur individuellen optimalen Dosis bzw. Zieldosis und engmaschiges Monitoring des Patienten sind erforderlich, um eine Hypotonieneigung oder eine eventuelle Verschlechterung des Zustandsbildes frühzeitig zu erkennen.

Herzglykoside

Digitalisglykoside werden schon seit geraumer Zeit in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzt. Bis vor kur-

zem war jedoch ungeklärt, ob Herzglykoside neben einer Linderung der Symptome auch zu einer echten Prognoseverbesserung und damit Mortalitäts-senkung führen. Die DIG-Studie [23] hat versucht, diese Frage zu beantworten. Insgesamt wurden 7788 Patienten mit reduzierter Pumpfunktion und Sinusrhythmus zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika mit Digitalis oder Placebo behandelt. Obwohl Digoxin die Häufigkeit von Spitalweisungen wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz signifikant reduzierte, blieb die Gesamtmortalität in beiden Gruppen unbeeinflusst. Somit rechtfertigt sich bei unzureichend eingestellten Patienten oder bei Verschlechterung der klinischen Situation der Einsatz von Herzglykosiden als zusätzliche Therapieoption. Eine klare Indikation besteht nach wie vor für tachykardes Vorhofflimmern in Verbindung mit jeder Form einer systolischen Herzinsuffizienz [2, 4]. Vorrangiges Ziel ist in diesem Fall die Regularisierung der Kammerfrequenz und die damit verbundene Verbesserung der Hämodynamik.

Angiotensin II-Rezeptorblocker

Die relativ neu auf den Markt gekommenen Angiotensin II-Rezeptorblocker hemmen die Effekte von Angiotensin unmittelbar am Rezeptor. Ihre Rolle in der Behandlung der Herzinsuffizienz war und ist Gegenstand intensiver Forschung. In der ELITE I-Studie [24] wurde für Losartan im Vergleich zu Captopril eine 46%ige Mortalitäts-senkung nachgewiesen. Allerdings war diese Untersuchung nicht als Mortalitätsstudie ausgelegt, und so wurde ELITE II [15] initiiert, deren Ergebnisse erst kürzlich publiziert wurden. Insgesamt wurden 3152 Patienten mit einer EF < 40 % eingeschlossen und entweder mit Captopril (150 mg/Tag) oder Losartan (50 mg/Tag) behandelt. Entgegen früheren Ergebnissen waren beide Substanzen hinsichtlich Senkung der Hospitalisierungsrate und Mortalität völlig gleichwertig, aller-

dings wurde Losartan subjektiv besser vertragen. Die ValHeFT-Studie (unpublizierte Daten) untersuchte die Rolle der Behandlung mit Valsartan zusätzlich zu einer Standardtherapie bestehend aus ACE-Hemmer und Diuretikum. Während die Mortalität durch die Zugabe von Valsartan unbeeinflusst blieb, konnte der kombinierte Endpunkt bestehend aus Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt werden. Interessanterweise profitierten Patienten, die bereits mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker therapiert wurden, nicht von einer zusätzlichen Behandlung von Valsartan.

Nach dem heutigen Wissensstand sollten Angiotensin II-Rezeptorblocker nur dann eingesetzt werden, wenn eine ACE-Hemmerbehandlung aufgrund von Reizhusten oder Angioödemneigung nicht toleriert wird. Bis zum möglichen routinemäßigen Einsatz dieser Substanzgruppe müssen jedoch noch weitere Studienergebnisse und Daten aus Langzeitbeobachtungen abgewartet werden.

Orale Antikoagulantien

Patienten mit Vorhofflimmern sollten in jedem Fall antikoaguliert werden. Patienten mit Sinusrhythmus und thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese oder echokardiographischen Hinweisen auf intrakavitäre Thromben oder Herzwandaneurysmen profitieren ebenso von einer Behandlung mit Kumarinen [2, 4]. Kontrollierte Studien, die den Benefit einer Antikoagulation beim Großteil der verbleibenden Patienten mit Sinusrhythmus belegen, stehen noch aus. Zumindest für Patienten mit stark dilatiertem Ventrikel und hochgradig eingeschränkter Ventrikel-funktion (EF ≤ 25–30%) kann eine Behandlung mit Kumarinen in Erwägung gezogen werden.

Antiarrhythmika

Supraventrikuläre und besonders ventrikuläre Arrhythmien beobachtet

man häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Zudem besteht gerade bei eingeschränkter Ventrikelfunktion ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. Andererseits beinhaltet der Einsatz von Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zu unterschätzende Risiken, wie etwa die Verschlechterung der Pumpfunktion oder eine Proarrhythmie. Für eine Behandlung von asymptomatischen Rhythmusstörungen konnte bisher keine Mortalitätsverbesserung nachgewiesen werden und daher kann der generelle Einsatz von Antiarrhythmika bei Low-risk-Patienten nicht empfohlen werden [4, 25].

Klasse I-Antiarrhythmika sollten wegen ihrer proarrhythmogenen Effekte bei eingeschränkter Ventrikelfunktion nicht zur Anwendung kommen. Einige Klasse III-Antiarrhythmika, wie Amiodaron und Dofetilide, besitzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein günstigeres Sicherheitsprofil [26–28]. Ihre Einsatzgebiete beschränken sich jedoch auf Patienten mit symptomatischen atrialen oder ventrikulären Arrhythmien.

Patienten mit malignen Rhythmusstörungen, wie spontanen oder induzierbaren anhaltenden Kammer-tachykardien oder Kammerflimmern, haben ein hohes Rezidivrisiko und sollten mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) behandelt werden [29–31]. Die Rolle der ICDs in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion wird derzeit gerade in zwei großen Untersuchungen (SCD-Heft und MADIT II) evaluiert.

Zukunftsansichten

Endothelinantagonisten, Vasopeptidasehemmer, Zytokinantagonisten und Multisite Pacing sind derzeit die vielversprechendsten Therapieansätze. Sie befinden sich jedoch noch in klinischer Erprobung, und erste Ergebnisse können frühestens inner-

halb der nächsten Jahre erwartet werden. Der zukünftige Stellenwert der Gentherapie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschätzbar und hat vorerst rein experimentellen Charakter.

SCHLUSSBEMERKUNG

Neben einer verbesserten Diagnostik sind auch die therapeutischen Möglichkeiten innerhalb der letzten 15 Jahre vielfältiger und differenzierter geworden. Trotz aller Fortschritte in der Therapie der Herzinsuffizienz bleibt das Management fortgeschrittener Formen eine echte Herausforderung. Spezielle chirurgische Verfahren wie die Herztransplantation oder auch die Implantation von mechanischen Blutpumpen kommen beim Versagen konservativer Maßnahmen zur Anwendung. Gerade in diesen Fällen ist ein enges Zusammenspiel zwischen behandelndem Arzt, Krankenhaus und Chirurgie unerlässlich.

Literatur:

1. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A–38A.
2. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736–53.
3. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63–6.
4. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995; 92: 2764–84.
5. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty I, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-

isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303–10.

6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.

7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.

8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.

9. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.

10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau I, Rouleau IL, Rutherford I, Wertheimer IH, Hawkins CM, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.

11. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group). ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.

12. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–6.

13. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

14. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting

enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.

15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
16. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1905–14.
17. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17–22.
18. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146–50.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
20. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
21. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
23. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
24. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
25. Francis GS. Should asymptomatic ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure be treated with antiarrhythmic drugs? *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 274–83.
26. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493–8.
27. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77–82.
28. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65.
29. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–83.
30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–40.
31. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101: 1660–4.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Norbert Watzinger
Klinische Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universitätsklinik
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail:
norbert.watzinger@kfunigraz.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)