

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Update: Therapie der chronischen**

**Herzinsuffizienz**

Auer J

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2009; 16*

*(11-12), 429-439*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

### **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.

**UPDATE:** Hier werden aktuelle und praxisrelevante Informationen zur Entwicklung des Wissens im genannten Teilgebiet präsentiert

# Update: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

J. Auer

**Kurzfassung:** Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Grundpfeiler der pharmakologischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung ist die Blockade der im Rahmen des Syndroms Herzinsuffizienz stattfindenden neurohumoralen Aktivierung. Die Gerätetherapie (CRT, ICD) gewinnt im Therapiekonzept der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunehmende Bedeutung. Effektive Therapien etwa für spezifische Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sind limitiert. Interessante neue Therapieansätze zur Behandlung der chronischen Herzinsuf-

fizienz werden gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Große klinische Untersuchungen mit neuen Substanzen brachten zum Teil gemischte Ergebnisse. Das unterstreicht die Tatsache, dass es schwierig ist, zusätzlich zur momentan verfügbaren Therapie einen additiven Benefit zu erreichen. Die folgende Arbeit gibt eine Übersicht, was sich auf dem Gebiet der Herzinsuffizienztherapie in den vergangenen Jahren entwickelt hat.

**Abstract: Management of Chronic Heart Failure.** Heart failure represents one of the most prevalent diseases in internal medicine.

Pharmacological therapy is based on the blockade of neurohumoral activity. Device therapy (CRT, ICD) is currently playing a major role in the management of chronic heart failure. Treatment options for diastolic heart failure are limited. Emerging approaches for treating chronic heart failure are currently reviewed in clinical studies. Large clinical trials with novel drugs revealed mixed results. This emphasises the difficulties to achieve additional benefit on top of currently available therapies. This paper represents an update of current concepts of management of chronic heart failure. **J Kardiol 2009; 16: 429–39.**

## ■ Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden zum Thema Herzinsuffizienz große Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Genetik, der Biomarker, der Pharmakotherapie und der Device-Therapien verzeichnet. Große klinische Untersuchungen mit neuen Substanzen brachten zum Teil gemischte Ergebnisse. Das unterstreicht die Tatsache, dass es schwierig ist, zusätzlich zur momentan verfügbaren Therapie einen additiven Benefit zu erreichen. Effektive Therapien etwa für die diastolische Herzinsuffizienz sind limitiert. Im Folgenden ein Auszug darüber, was sich auf dem Gebiet der Herzinsuffizienztherapie in den vergangenen Jahren entwickelt hat.

## ■ Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mehr als 10 Millionen geschätzt, die Tendenz ist steigend. Eine vergleichbar große Patientengruppe weist darüber hinaus eine systolische kardiale Dysfunktion ohne Herzinsuffizienzsymptome auf. Die Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1 % der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2–5 % und bei über 80-Jährigen fast 10 %.

## ■ Pharmakologische Therapie

Grundpfeiler der pharmakologischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung ist die Blockade der im Rahmen des Syndroms Herzinsuffizienz stattfindenden neurohumoralen Aktivierung.

### ACE-Hemmer

ACE-Hemmer werden als First-Line-Therapie für alle Patienten mit verminderter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF < 40–50 %) unabhängig vom Vorliegen von Symptomen einer Herzinsuffizienz empfohlen. Weiters sollten alle Patienten, die im Rahmen eines oder nach einem Myokardinfarkt Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln, eine Dauertherapie mit ACE-Hemmern erhalten.

ACE-Hemmer bewirken eine Modulation des neurohumoralen Systems sowie eine Hemmung des Angiotensin-Conversionsenzym und des Bradykinin-Abbaus.

Bei symptomatischer Herzinsuffizienz führen ACE-Hemmer zu einer Verbesserung der Prognose (1-Jahres-Mortalität minus 37 %), zu einer Reduktion der Symptomatik (Wohlbe finden plus 50–80 %), zu einer vermehrten Belastungstoleranz (NYHA-Klasse minus 0,5–1), zu einer Verbesserung des LV-Remodellings und zu einer geringeren Hospitalisierungsrate (minus 15 %). Auch bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion führt die präventive ACE-Hemmer-Gabe zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Daher werden sie bei asymptomatischer LV-Dysfunktion und in allen Stadien der symptomatischen Herzinsuffizienz dringlich empfohlen.

ACE-Hemmer werden entsprechend der Therapierichtlinien mit Betablockern kombiniert, häufig gemeinsam mit Diure-

Eingelangt am 4. Mai 2009; angenommen am 14. Mai 2009.

Aus der 1. Internen Abteilung mit Kardiologie, Internistische Intensivmedizin, Stoffwechselkrankheiten und Akutgeriatrie, Europaklinikum Braunau/Simbach, Braunau

**Korrespondenzadresse:** Prim. Univ.-Doz. Dr. J. Auer, 1. Interne Abteilung mit Kardiologie, Internistische Intensivmedizin, Stoffwechselkrankheiten und Akutgeriatrie, Europaklinikum Braunau/Simbach, A-5280 Braunau, Ringstraße 60; E-Mail: johann.auer@khr.at; johann.auer@khsim.de

tika, bei selektionierten Patienten mit Angiotensin-Rezeptorblockern oder Aldosteronantagonisten.

### Betablocker

In der Herzinsuffizienz-Therapie entwickelten sich die Betablocker (Carvedilol, Metoprolol-Succinat, Bisoprolol, Nebivolol) von kontraindizierten zu absolut indizierten Substanzen. So konnten in großen klinischen Studien [US Carvedilol Programme, CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS – Eur Heart J 2004] signifikante Risikoreduktionen in Bezug auf die Mortalität und/oder stationäre Aufnahme aus kardiovaskulären Gründen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Diese Risikoreduktion zeigte sich sowohl bei Herzinsuffizienz mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Herzerkrankungen in den NYHA-Stadien II–IV. Im Rahmen der SENIORS-Studie wurde spezifisch bei älteren Patienten (> 70 Jahre; Altersdurchschnitt 76 Jahre) ein klinischer Nutzen nachgewiesen.

Betablocker sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–IV zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmern und ggf. Diuretika indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen. Betablocker werden auch zusätzlich zu ACE-Hemmern für Patienten mit systolischer LV-Dysfunktion nach einem akuten Myokardinfarkt unabhängig von der NYHA-Klasse empfohlen.

Kontraindikationen für eine Betablockertherapie sind Asthma bronchiale sowie höhergradige AV-Blockierungen oder symptomatische Bradykardie und Hypotonie. Die Betablockertherapie reduziert die Mortalität und die Hospitalisationsrate, verbessert das NYHA-Stadium und vermindert das Fortschreiten der Herzinsuffizienz.

### Aldosteron-Antagonisten

Aldosteron spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz: Vaskuläre und myokardiale Fibrose, Depletion von Kalium und Magnesium, Aktivierung des Sympathikus, Inhibierung des Parasympathikus und Barorezeptor-Dysfunktion. Die bei Herzinsuffizienz signifikant erhöhten, zirkulierenden Aldosteronspiegel werden durch ACE-Hemmer nur unzureichend gehemmt. Aldosteron-Antagonisten sind heute unverzichtbare Medikamente der neurohumoralen Therapie.

Spirolacton wird bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika (NYHA III–IV) eingesetzt.

Eplerenon wird bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern und Betablockern empfohlen [EPHESUS, N Engl J Med 2003]. Eplerenon besitzt ein besseres Verträglichkeitsprofil und blockiert die Mineralkortikoid-Rezeptoren mit hoher Selektivität. Es wird daher bei Spirolacton-Nebenwirkungen (Gynäkomastie) eingesetzt.

### AT-I-Rezeptorblocker

AT-I-Rezeptorblocker sind eine gute Alternative zu ACE-Hemmern bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz

und ACE-Hemmer-Intoleranz zur Reduktion der Morbidität und Mortalität. Bei akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion senken AT-I-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer in vergleichbarem Maße die Mortalität [CHARM-Studie, Lancet 2003]. AT-I-Rezeptorblocker reduzieren additiv zu einem ACE-Hemmer und Betablocker bei persistierender Symptomatik die Mortalität und die Hospitalisierungsrate bei chronischer Herzinsuffizienz [CHARM-Studie, Lancet 2003]. Die additive Gabe eines AT-I-Rezeptorblockers zu einem ACE-Hemmer bietet sich als Option bei Betablocker-Unverträglichkeit an. Der Einsatz von hochdosierter AT-I-Blockade mit Candesartan wurde in der CHARM-Preserved-Studie bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion (LVEF  $\geq$  40) und Symptomen der Herzinsuffizienz erstmalig prospektiv untersucht. Diese Behandlung erbrachte zwar gewisse Vorteile (wie z. B. die Reduktion der Rehospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz), es konnte allerdings kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse wurden in der I-PRESERVE-Studie [N Engl J Med 2008] mit Irbesartan bestätigt, sodass diese Therapie bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion (LVEF  $\geq$  40) und Symptomen der Herzinsuffizienz nicht generell empfohlen werden kann.

## ■ Symptomatische Pharmakotherapie

### Diuretika

Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Torasemid) und Thiazide sind essenziell für die symptomatische Therapie, wenn eine Flüssigkeitsretention vorliegt. Diuretika sollten in der chronischen Therapie immer in Kombination mit einem ACE-Hemmer und Betablocker verordnet werden. Diuretika vermindern Dyspnoe im Rahmen einer Überwässerung.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Störungen des Säure-Base-Haushalts, Hyperurikämie und Glukoseintoleranz (Thiazide).

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) sollten nur dann verschrieben werden, wenn eine Hypokaliämie trotz Therapie mit ACE-Hemmern oder trotz der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem niedrig dosierten Aldosteron-Antagonisten (Spirolacton) bei schwerer Herzinsuffizienz besteht.

Für die Steuerung der Diuretika-Therapie eignet sich die tägliche Gewichtskontrolle. Bei unzureichendem Ansprechen können die Diuretika-Dosis erhöht, das Schleifendiuretikum zweimal täglich verordnet, sowie Schleifendiuretika und Thiazide kombiniert (sequenzielle Nephronblockade) werden.

### Digitalisglykoside

Bei (tachykardem) Vorhofflimmern und gleichzeitiger symptomatischer Herzinsuffizienz sind Herzglykoside indiziert, unabhängig davon, ob eine systolische LV-Dysfunktion die Ursache ist. Sie reduzieren die Herzfrequenz, verbessern dadurch die Diastolendauer und die Herzinsuffizienzsymptomatik. Bei Vorhofflimmern erweist sich die gleichzeitige Gabe von Digitalis und Betablocker als vorteilhaft. Ohne Effekt auf

die Mortalität scheint Digitalis jedoch die Hospitalisierungsrate wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz zu vermindern.

Kontraindikationen bestehen bei Bradykardie, AV-Block-II/III, SSS (Sick-Sinus-Syndrom), CSS (Karotissinussyndrom), WPW-Syndrom, HOCM (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), Aortenstenose, Hypokaliämie und Hyperkaliämie.

Bei akuter Herzinsuffizienz führen Glykoside zu einer geringen Zunahme des Schlagvolumens und Reduktion des LV-Füllungsdrucks.

### Antithrombotisch wirkende Substanzen

Eine orale Antikoagulation ist lediglich bei PatientInnen mit Vorhofflimmern, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen oder Nachweis eines mobilen Ventrikelfluthrombus indiziert. Eine generelle Antikoagulation bei reduzierter Linksventrikelfunktion ist nicht angezeigt. Acetylsalicylsäure sollte routinemäßig aufgrund von Hinweisen gehäufter Rehospitalisierungsraten wegen kardialer Dekompensation und Verschlechterung der Nierenfunktion vermieden werden. Eine Ausnahme stellen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (begleitende koronare Herzkrankheit) dar.

### Antiarrhythmika

Antiarrhythmische Medikamente, die nicht zur Familie der Betablocker gehören, sind generell nicht indiziert.

Amiodaron, das einzige Antiarrhythmikum ohne relevante negative Inotropie, kann bei Vorhofflimmern und/oder ventrikulärer Tachykardie zusätzlich zur Betablockade in Betracht

gezogen werden. Eine prophylaktische Gabe mit der Intention einer Reduktion des plötzlichen arrhythmogenen Herztodes ist allerdings nicht angezeigt.

### Vasodilatoren

Insofern ACE-Hemmer oder AT-I-Blocker eingesetzt werden können, stellen diese Substanzklassen die bevorzugten Therapeutika bei der chronischen Herzinsuffizienz dar.

Direkt wirksame Vasodilatoren besitzen in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz keine spezielle Bedeutung, obwohl Nitrate zur Linderung von Dyspnoe oder zur Behandlung einer begleitenden Angina pectoris eingesetzt und einige Kalziumantagonisten (Felodipin, Amlodipin) bei einer begleitenden Angina pectoris oder einer nicht ausreichend eingestellten Hypertonie verwendet werden können. Falls für ACE-Hemmer und AT-I-Rezeptorblocker eine Intoleranz besteht, kann die Kombination aus Hydralazin (bis 300 mg) und Nitraten (Isosorbid-Dinitrat bis 160 mg) versucht werden, um Morbidität und Mortalität zu senken und die Lebensqualität zu verbessern (für die Kombination mit ACE-Hemmern/AT-I-Blockern liegen keine systematischen Untersuchungen vor). Diese Substanzen (Hydralazin und Nitrate) werden auch zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Afro-Amerikanern empfohlen.

### Statine

Da Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion aus den großen Statin-Studien überwiegend ausgeschlossen wurden, wurde die Verwendung von Statinen in diesem Kollektiv lange Zeit sehr kontroversiell beurteilt. Einerseits sind niedrige Cholesterinwerte bei hochgradiger Herzinsuffizienz mit einer ungünstigen Prognose behaftet, andererseits

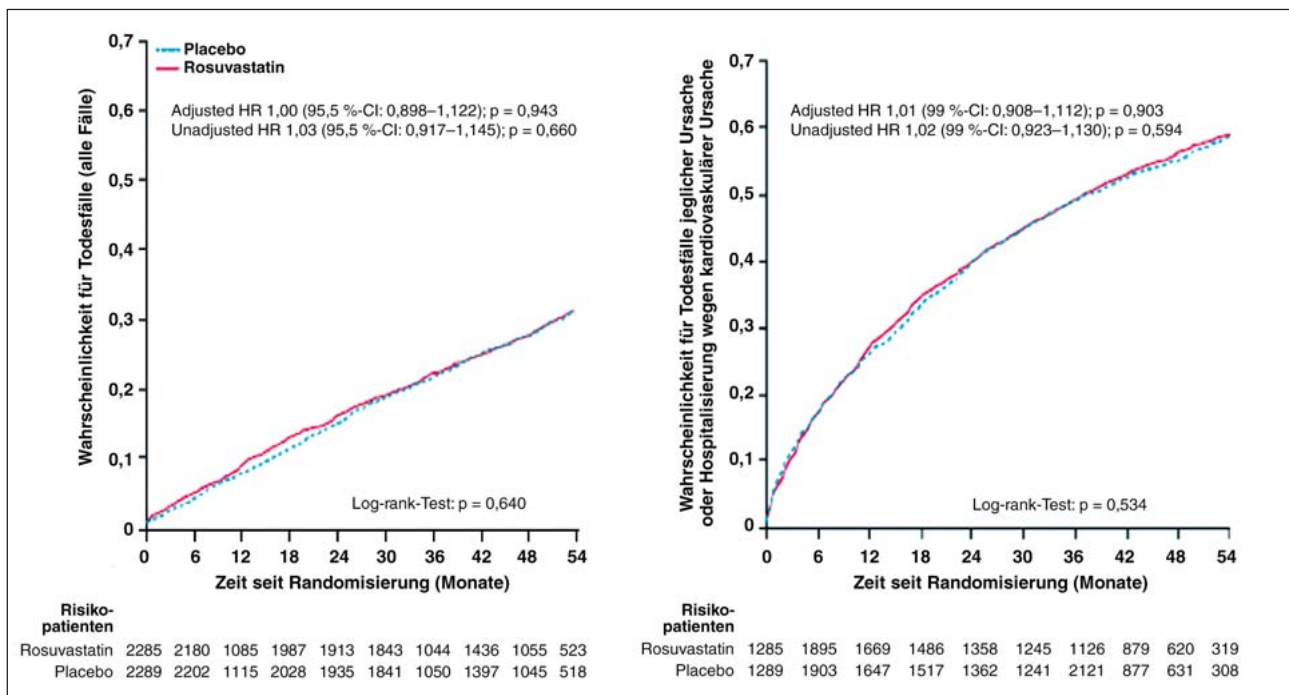


Abbildung 1: GISSI-HF-Studie. Reprinted from [Gissi-HF Investigators, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231–9], © 2008, with permission from Elsevier.

**Tabelle 1:** Primäres und sekundäres Outcome der GISSI-HF-Omega-3-Fettsäure-Studie. Nach [Gissi-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1223–30].

Endpunkte	Omega-3-Fettsäuren n = 3494 (%)	Placebo n = 3481 (%)	Adjustierte Hazard Ratio (95 %-CI)
<b>Primäre Endpunkte</b>			
• Mortalität	27,3	29,1	0,91 (0,833–0,998)
• Mortalität jeglicher Ursache oder Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ereignisse	56,7	59,0	0,92 (0,849–0,999)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>			
• Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	20,4	22,0	0,90 (0,81–0,99)
• Plötzlicher kardialer Tod	8,8	9,3	0,93 (0,79–1,08)
• Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	46,8	48,5	0,93 (0,87–0,99)
• Tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt	3,1	3,7	0,82 (0,63–1,06)
• Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall	3,5	3,0	1,16 (0,91–1,53)

deuteten experimentelle Ergebnisse mit Statinen aufgrund der vielen pleiotropen Effekte auf Vorteile beim Einsatz an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hin.

Rezente Untersuchungen [CORONA, N Engl J Med 2007 und GISSI-HF, Lancet 2008] konnten für Herzinsuffizienz-Patienten zeigen, dass die Verwendung von Rosuvastatin keine Verbesserung des Outcome bewirkt.

Derzeit kann also die Verordnung von Statinen über die bislang übliche Indikation – im Besonderen koronare Herzkrankheit mit ischämischer Herzinsuffizienz und Hyperlipidämie – hinausgehend nicht empfohlen werden (Abb. 1).

### n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

n-3-PUFAs führten im Vergleich zu einer optimalen Herzinsuffizienztherapie zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Reduktion der Sterblichkeit und der Rate an Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz [GISSI-HF, Lancet 2008]. Diese interessanten Ergebnisse werden – insofern sie in Folgestudien bestätigt werden können – sicherlich Berücksichtigung in den zukünftigen Behandlungsrichtlinien finden (Tab. 1).

## ■ Gerätetherapie

### Kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT)

Die Resynchronisations-Therapie (CRT) durch biventrikuläre Stimulation wird bei Patienten mit reduzierter LVEF und ventrikulärer Dyssynchronie (QRS-Breite  $\geq 120$  ms), die auch unter optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch (NYHA III/IV) bleiben, empfohlen, um die Symptomatik zu verbessern und um die Hospitalisationsrate und die Mortalität

zu verringern [CARE-HF, N Engl J Med 2005]. Der Einsatz der CRT mit implantierbarem Cardioverter-Defibrillator (ICD) wird bei Patienten mit reduzierter LV-Auswurfraction ( $\leq 35$  %), ventrikulärer Dyssynchronie, QRS-Breite  $\geq 120$  ms und NYHA III und IV empfohlen. Natürlich gelten für den CRT-ICD auch die übrigen Indikationen zur ICD-Implantation.

### Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD)

Die ICD-Therapie wird bei Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod oder mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien empfohlen, um das Überleben zu verbessern. Die ICD-Implantation ist bei ausgewählten Patienten mit einer LVEF  $\leq 35$  % sinnvoll, um die Rate des plötzlichen Herztodes zu senken, jedoch nicht innerhalb der ersten 40 Tage nach einem Myokardinfarkt, und wird ergänzend zu einer optimalen Basistherapie (ACE-Hemmer, AT-I-Rezeptorblocker, Beta-blocker und Aldosteron-Antagonisten soweit angezeigt) empfohlen.

Der ICD zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wird [MADIT, MADIT II, MUSST, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT – N Engl J Med 2005] bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II–III) aufgrund ihres Risikoprofils (Zustand nach Myokardinfarkt mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion; nicht-ischämische Kardiomyopathie mit hochgradig reduzierter LV-Pumpfunktion) eingesetzt.

Die aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften sehen vor, dass für die Eignung zu einer ICD-Implantation eine geschätzte Lebenserwartung in gutem funktionellen Status für mehr als ein Jahr Voraussetzung sein sollte.

Die Sekundärprävention (prospektive Studien: CASH, AVID, CIDS) betrifft den Einsatz des ICD für Patienten, die bereits eine lebensbedrohliche Tachyarrhythmie überlebt haben.

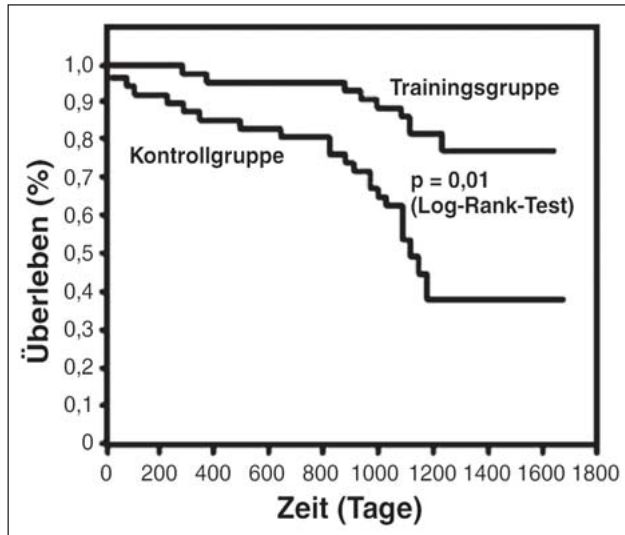
### Kombination CRT und ICD

In der COMPANION-Studie [N Engl J Med 2004] wurde an 1520 Patienten mit Kardiomyopathie (NYHA III–IV) der klinische Nutzen einer optimalen Pharmakotherapie versus Pharmakotherapie plus CRT versus Pharmakotherapie plus CRT/ICD geprüft. Die CRT reduzierte den primären kombinierten Endpunkt (Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) um 34 % und die CRT/ICD um 40 %. Der sekundäre Endpunkt (Gesamtmortalität) wurde durch CRT um 24 % und durch CRT/ICD um 36 % vermindert.

## ■ Training bei chronischer Herzinsuffizienz

In den vergangenen 20 Jahren konnten zahlreiche Studien belegen, dass auch herzinsuffiziente Patienten im NYHA-Stadium II und III von einer Trainingstherapie profitieren können, ohne eine Verschlechterung der kardialen Dysfunktion befürchten zu müssen.

Körperliches Training verbessert in erster Linie die gestörte Muskelfunktion und führt damit zu einer Zunahme der maxi-



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezügl. kardialer Todesfälle in Trainings- (n = 50) und Kontrollgruppe (n = 49) nach Abschluss eines 14-monatigen Trainingsprogramms. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975–82].

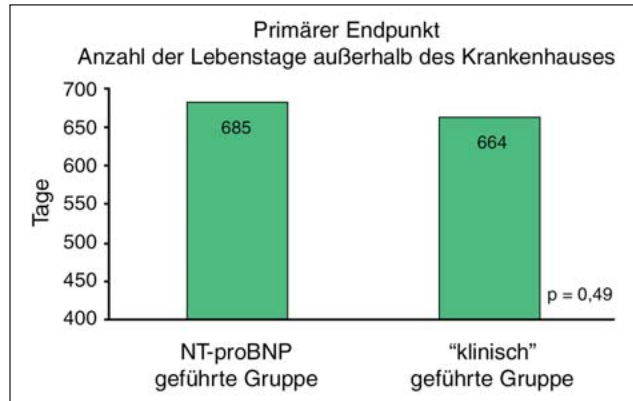
malen und submaximalen Leistungsfähigkeit. Günstige Effekte auf die neuroendokrine Aktivierung sind ebenfalls beschrieben worden. Die zentrale Hämodynamik wird nur indirekt über einen tendenziell erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand beeinflusst. Linksventrikuläre Durchmesser, Auswurf fraktion und Füllungsdrücke bleiben unverändert. Mit der Zunahme der Leistungsfähigkeit verbessern sich auch Symptomatik und Lebensqualität. Erste Studien weisen auch auf eine Verbesserung der Prognose hin.

Obwohl Dauerbelastungen (zumeist auf dem Fahrradergometer) am besten untersucht sind, wurden auch für das Intervalltraining und ein vorsichtiges Kraft-Ausdauer-Training günstige Effekte beschrieben. Voraussetzung für die Aufnahme eines Trainingsprogramms ist ein ergometrischer Eingangstest, der zur Ermittlung der funktionellen Einschränkung und der trainingsadäquaten Belastungsdosis dient. Initial sollte das Trainingsprogramm immer ärztlich überwacht werden. Aus gesundheitsökonomischer Sicht, aber auch zur Steigerung der Effektivität und Praktikabilität, sollte die Trainingstherapie in ein Heimtraining überführt werden, sobald der Patient während wiederholter überwachter Trainingseinheiten eine stabile klinische Verfassung bewiesen hat (Abb. 2).

### ■ Präliminäre Daten und laufende Studien

#### Intensivierte – durch NT-pro-BNP gelenkte – Herzinsuffizienztherapie

BNP („brain natriuretic peptide“) und NT-pro-BNP sind Biomarker, die für die Diagnose der Herzinsuffizienz und für Aussagen über die Prognose dieser Patienten eingesetzt werden. Es gab kleinere Studien, die die Hypothese, dass eine BNP-gesteuerte Therapie den Outcome von Patienten mit einer Herzinsuffizienz verbessern, tendenziell stützen. Im Prinzip scheint eine BNP-gesteuerte Therapie vor allem bei älteren Patienten sinnvoll, da diese körperlich weniger aktiv sind und die Beurteilung der Herzinsuffizienz, aufgrund der



**Abbildung 3:** PRIMA-Studie; NT-pro-BNP-gelenkte Therapie führt zu keiner Zunahme der Anzahl der Lebenstage außerhalb des Krankenhauses. Erstellt nach Daten aus [Eurlings L et al. Presented at the ACC Annual Meeting, Orlando, FL, March 29–31, 2009].

Symptome allein, weniger verlässlich als bei jüngeren Patienten ist. Zur Prüfung dieser Annahme wurden Studien mit 60–75-jährigen und über 75-jährigen Patienten durchgeführt.

#### TIME-CHF [Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure, *JAMA* 2009; 301: 383–92]

Intensivierte (durch NT-pro-BNP gelenkte) Therapie führte zu höheren Dosen von ACE-Hemmern und Betablockern, jedoch zu keiner Verbesserung des Outcome (gemessen an Überleben ohne Krankenhausaufnahme). Es konnte allerdings bei Patienten unter dem 75. Lebensjahr eine Reduktion der Gesamtmortalität und auch des Überlebens ohne Krankenhausaufnahme durch eine NT-pro-BNP-gesteuerte Therapieintensivierung erreicht werden.

Demgegenüber verbesserte sich jedoch vor allem bei den älteren (> 75 Jahre) Patienten der Outcome in der BNP-gesteuerten Gruppe nicht. Die BNP-gesteuerte Therapie führte wahrscheinlich zum Teil sogar zu einer Überbehandlung und zu einem Anstieg der Nebenwirkungen.

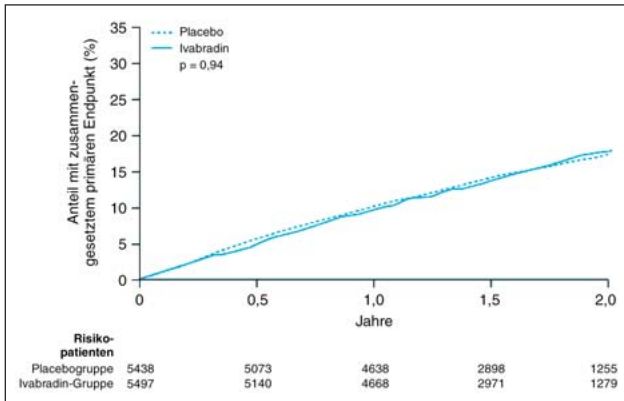
#### PRIMA-Studie (NT-pro-BNP guided management of chronic heart failure based on an individual target value) Eurlings L et al, presented at the ACC Annual Meeting Orlando, March 2009

Die durch NT-pro-BNP-gelenkte Therapie führte zu mehr Herzinsuffizienzmedikamenten und zu höheren Dosen von ACE-Hemmern und Betablockern, jedoch zu keiner Verbesserung des Outcome. Patienten, die ihr individuelles optimales NT-pro-BNP-Ziel erreichten, hatten ein verbessertes Outcome (Abb. 3).

Für eine generelle Empfehlung dieses Therapiekonzeptes müssen zukünftige Studienergebnisse abgewartet werden.

#### Selektive Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz

Eine Herzfrequenz von mehr als 70 Schlägen pro Minute erhöht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), bei denen bereits eine Funktionsstörung des linken Ventrikels vorliegt, das Sterberisiko. Durch eine Therapie mit Ivabradin gelang es nicht, den kombinierten primären Endpunkt (kar-



**Abbildung 4:** Beautiful-Studie – Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen neu aufgetretener oder exazerbierter Herzinsuffizienz). Reprinted from [K. Fox, I. Ford, P. Steg, M. Tendera, R. Ferrari, Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16], © 2008, with permission from Elsevier.

diovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen neu aufgetretener oder exazerbierter Herzinsuffizienz) zu reduzieren. Dass Ivabradin hier die Prognose der Patienten nicht verbessern konnte, mag mit der begrenzten Wirkung zusammenhängen, die Ivabradin erzielte. Die Herzfrequenz wurde um 6 Schläge pro Minute gesenkt, was damit zusammenhängen dürfte, dass fast 9 von 10 Patienten bereits einen Betablocker erhielten [Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008] (Abb. 4).

Damit ist aufgrund der derzeit vorliegenden Daten gegenwärtig bei dieser Erkrankung keine Behandlungsindikation für Ivabradin gegeben. Zukünftige Daten werden prospektiv zeigen müssen, ob für Patienten mit höheren Ruheherzfrequenzen eine Indikation für Ivabradin vorliegen könnte.

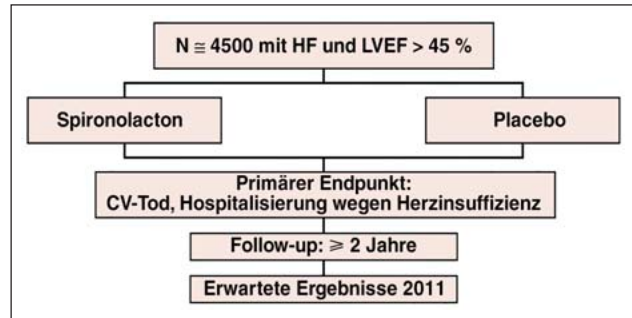
Weitere Informationen über Ivabradin in der Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz ist vom derzeit laufenden Systolic Heart failure treatment with I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine (SHIFT-) Trial zu erwarten.

### Spirolacton bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (Abb. 5)

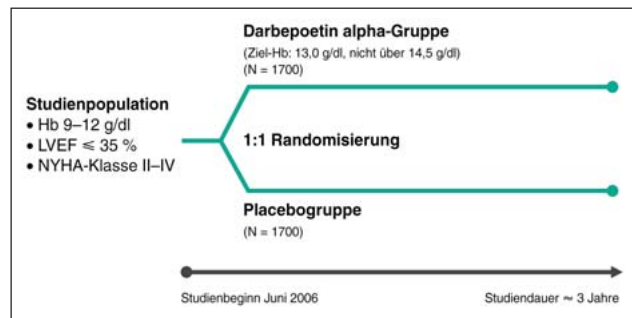
Eine prospektive multizentrische Studie an 4500 Patienten untersucht den Effekt von Spirolacton bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion [TOPCAT - Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist. Rocco T, *Progress in Cardiovascular Diseases* 2005]. Die ersten Daten werden erst in etwa 2 Jahren vorliegen.

### Erythropoese-stimulierende Substanzen bei Herzinsuffizienz und Anämie

Etwa 4–30 % der Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an einer Anämie. Anämie ist mit einer ungünstigen Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz assoziiert. Die



**Abbildung 5:** TOPACT-Studiendesign. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [Greenberg B, Zannad F, Pitt B. Role of aldosterone blockade for treatment of heart failure and post-acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97 (10A): 34F–40F].



**Abbildung 6:** Studiendesign der RED-HF-Studie (Reduction of Events With Darbeпоetin Alfa in Heart Failure Trial [RED-HF]). Mod. nach [RED-HF™ Trial – Reduction of Events With Darbeпоetin Alfa in Heart Failure Trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358215>].

Verdünnungsanämie dürfte eine wesentliche Rolle spielen. Der therapeutische Ansatz liegt primär in einer Therapieoptimierung (HI-Therapie).

Darüber hinaus dürfte in erster Linie die Verdünnungsanämie mit der schlechten Prognose zusammenhängen. Derzeit liegen inkonklusive Daten zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Faktoren in der Therapie der Anämie bei Herzinsuffizienz vor.

Die RED-HF-Studie wird 2600 Patienten zur Klärung dieser Frage randomisieren. Die ersten Daten werden im Oktober 2010 erwartet. Bis dahin muss von einer unkritischen Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Faktoren in der Therapie der Anämie bei Herzinsuffizienz abgeraten werden (Abb. 6).

### Reninhemmung mit Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In ALOFT, einer Studie zur Verträglichkeit und Sicherheit von Aliskiren bei Herzinsuffizienz, wurden 302 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II–IV) und Hypertonie und erhöhtem BNP behandelt. Alle Patienten wurden mit einer optimalen Pharmakotherapie behandelt (also mit ACE-Hemmer oder Sartan plus einem Betablocker). Nach 3 Monaten war der Spiegel des N-terminalen BNP um 25 % gesunken, der des BNP ebenfalls um 25 % und das Aldosteron im Harn um 21 %. Alle Unterschiede waren im Vergleich zu Placebo signifikant. Eine Bestätigung dieser ersten vielversprechenden Daten in weiteren Studien mit klinischen Endpunkten bleibt abzuwarten (Tab. 2).



**Tabelle 2:** Änderungen von Laborparametern nach 12 Wochen unter Aliskiren im Vergleich zum Ausgangswert. Nach [Pitt B, et al. ALOFT (ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment) – a 12 week safety evaluation of aliskiren 150 mg vs. placebo when added to standard therapy for stable heart failure. *Circulation* 2007; 116: II–549].

Marker	Aliskiren n = 156	Placebo n = 146	p
Plasma renin (ng/ml/h)	-5,71	-0,97	<0,0001
BNP (pg/ml)	-61	-12,2	0,016
NT-proBNP (pg/ml)	-243,6	+761,7	0,0106
Urinary aldosterone (nmol/d)	-9,2	-7,0	0,015

### Oxypurinol bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Hyperurinämie

Während bei unselektierten Patienten mit Herzinsuffizienz keine klinische Verbesserung unter Therapie mit Oxypurinol nachgewiesen werden konnte, gelang dies in einer Subgruppe von Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln. Das Ausmaß des klinischen Ansprechens korreliert mit dem Ausmaß der Senkung des Harnsäurespiegels unter Therapie [Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 23–24].

Diese interessanten Ergebnisse bedürfen einer Bestätigung im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie mit klinischen Endpunkten, bevor eine Umsetzung in die klinische Praxis empfohlen werden kann.

### Herzinsuffizienz und Depression

Depression tritt in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz häufig auf und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. In einer großen randomisierten Studie an 496 Patienten wurde rezent die Effektivität von Sertralin, einem SSRI, bei Patienten mit Depression (Beck Depression Inventory Score > 10) und Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) untersucht [Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients with CHF: SADHART-CHF Trial; *Europ J Heart Fail* 2009; 11: 214].

Nach 12-wöchiger Therapie kam es zu einer Verbesserung der Depression sowohl in der Sertralin- als auch in der Placebo-gruppe. Der Unterschied hinsichtlich der Verbesserung der Depression war nicht signifikant unterschiedlich. Es bestand nach 12-wöchiger Behandlung kein Unterschied hinsichtlich Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Todesfälle und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz zwischen den mit Sertralin bzw. Placebo behandelten Patienten.

Bis zum Vorliegen weiterer Daten (MOOD-HF; derzeit laufende Studie zur Prüfung der Effektivität von Escitalopram, einem SSRI, bei Patienten mit Depression und Herzinsuffizienz [NYHA II–IV]) kann ein routinemäßiger Einsatz von SSRI zur Prognoseverbesserung bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden.

**Tabelle 3:** Beziehung zwischen Hämoglobin A<sub>1c</sub> und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Tod (Werte sind Hazard Ratios [95 %-CI]; alters- und geschlechtsadjustiert). Nach [Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668–73].

Hämoglobin A <sub>1c</sub> %	HR (95 %-CI)
Allel (n = 48.858; 935 Ereignisse)	
< 7	1
7 bis < 8	1,20 (0,97–1,48)
8 bis < 9	1,25 (1,01–1,56)
9 bis < 10	1,64 (1,31–2,04)
≥ 10	1,83 (1,48–2,25)
Per 1 % Differenz	1,12 (1,08–1,16)

### Diabetes und Herzinsuffizienz

Zwischen dem metabolischen Syndrom und einer Herzinsuffizienz bestehen enge Verbindungen. Diabetes gilt als unabhängiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz, welche umgekehrt einen unabhängigen Risikofaktor für Diabetes darstellt (Tab. 3).

Maßnahmen, die der Prävention des Diabetes dienen (Gewichtskontrolle, diätetische Maßnahmen, Bewegung), können auch zu einer Reduktion der Häufigkeit von Herzinsuffizienz beitragen.

### Relevanz für die Praxis

- Das Konzept der neurohumoralen Blockierung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit der Zielsetzung einer Prognoseverbesserung gilt als gut etabliert.
- Diuretika und Digitalisglykoside werden zur symptomatischen Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz eingesetzt.
- Die Gerätetherapie (CRT; ICD) gewinnt im Therapiekonzept der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunehmende Bedeutung.
- Effektive Therapien, etwa für spezifische Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz, sind limitiert.
- Interessante neue Therapieansätze zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz werden gegenwärtig in klinischen Studien untersucht.

### Weiterführende Literatur:

1. Byrne J, Davie AP, McMurray JJV. Clinical assessment and investigation of patients with suspected heart failure. In: Stewart S, Moser DK, Thompson DR (eds). *Caring for the heart failure patient*. Martin Dunitz. London, 2004: 75.
2. Damasceno A, Cotter G, Dzudie A, Sliwa K, Mayosi BM. Heart failure in sub-saharan Africa: time for action. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1688–93.
3. Bleumink GS, Knetusch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure – the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614–9.
4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
5. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829–33.
6. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977–82.
7. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320–3.
8. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dys-

- function in the community: results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320–8.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421–8.
10. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447–55.
11. 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: 1397–402.
12. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344–50.
13. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–72.
14. 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.
15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
16. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–71.
17. Wexler DJ, Chen J, Smith GL, Radford MJ, Yaari S, Bradford WD, Krumholz HM. Predictors of costs of caring for elderly patients discharged with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 350–7.
18. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). AIHW health and welfare expenditure series no 5: health system costs of cardiovascular diseases and diabetes in Australia 1993–1994 (cat no HWE11). Canberra: AIHW, 1999.
19. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 147–58.
20. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–115.
21. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
22. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the “hibernating myocardium”. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467–70.
23. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
24. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29–34.
25. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146: 848–53.
26. Poirer P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumessnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of manoeuvres in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
27. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1186–90.
28. Stevenson WG, Sweeney MO. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of ventricular arrhythmias in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 242–50.
29. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ, Hawkes AL. Guidelines for the prevention, detection and management of people with chronic heart failure in Australia 2006. *MJA* 2006; 185: 549–56.
30. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. 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. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
31. Starling EH. Linacore lecture on the law of the heart (1915). Longmans, Green & Co, London, 1918.
32. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 169–75.
33. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirilin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretzky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724–9.
34. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications – a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569–82.
35. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997; 90: 335–9.
36. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222.
37. White JA, Patel MR. The role of cardiovascular MRI in heart failure and the cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 2007; 25: 71–95.
38. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
39. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252–9.
40. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003; 108: 2950–3.
41. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371–7.
42. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Hume D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 789–96.
43. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation* 2003; 108: 554–9.
44. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Houston-Miller N, Fleg JL, Schulman KA, Piña IL; HF-ACTION Trial Investigators. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J* 2007; 153: 201–11.
45. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 221–30.
46. Belardinelli R, Mućaj A, Lacalprice F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littaru GP. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 2675–81.
47. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1765–74.
48. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–53.
49. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36: 518–29.
50. Parissis JT, Fountoulaki K, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in chronic heart failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 567–77.
51. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–40.
52. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810–9.
53. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM Jr, Blaufox MD, Wassertheil-Smolter S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–6.
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
55. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773–8.
56. 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.
57. 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.
58. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. 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.
59. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
60. Krum H, Cameron P. Diuretics in the treatment of heart failure: mainstay of therapy or potential hazard? *J Card Fail* 2006; 12: 333–5.
61. Domanski M, Tian X, Haigney M, Pitt B. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006; 12: 327–32.
62. 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.
63. 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.
64. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
65. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
66. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
67. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
68. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
69. Clinicaltrials.gov. A comparison of outcomes in patients in NYHA class II heart failure when treated with eplerenone or placebo in addition to standard heart failure medicines (EMPHASIS-HF) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00232180]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00232180>.
70. CIBIS investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
71. MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Con-

- gestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
72. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
73. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrescu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in the elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.
74. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
75. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426–35.
76. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
77. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–8.
78. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547–52.
79. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303–10.
80. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049–57.
81. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
82. Cohn JN, Ziesche S, Smith R. Effect of the calcium antagonist, felodipine, as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96: 856–63.
83. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365: 1877–89.
84. Krum H, Liew D. New developments in the pharmacological treatment of chronic heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 751–7.
85. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1567–73.
86. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
87. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioni R, Nicolosi GL, Porcu M; GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635–41.
88. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. 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.
89. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
90. Cleland JG, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
91. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–87.
92. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
93. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varna C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–80.
94. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780–7.
95. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6: 369–80.
96. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellesstad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation. Double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
97. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685–94.
98. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454–9.
99. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L; CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 481–9.
100. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
101. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000; 6: 276–85.
102. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Keeger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
103. Uretsky B, Sheahan R. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking?. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589–97.
104. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953–61.
105. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
106. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
107. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaefer A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–7.
108. Morgan JA, Park Y, Kherani AR, Vigilance DW, Cheema FH, Oz MC, Naka Y. Does bridging to transplantation with a left ventricular assist device adversely affect posttransplantation survival: a comparative analysis of mechanical versus inotropic support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1188–90.
109. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevens LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–43.
110. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233–41.
111. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675–83.
112. Massad M. Current trends in transplantation. *Cardiology* 2004; 101: 79–92.
113. Killip T, Passamani E, Davis K. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery — eight years follow up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985; 72: V102–V109.
114. Bolling S, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 676–83.
115. Rothenburger M, Rukosujew A, Hammel D, Dorenkamp A, Schmidt C, Wichter T, Scheld HH. Mitral valve surgery in patients with poor left ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 6: 351–4.
116. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1199–209.
117. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Piro S, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgess EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384–416.
118. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142–51.
119. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–40.
120. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 29: 1900–5.
121. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the ADHERE registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57–64.
122. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118–21.
123. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8–18.

124. Vitarelli A, Gheorghiadu M. Diastolic heart failure: standard Doppler approach and beyond. *Am J Cardiol* 1998; 81: 115G–121G.
125. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7.
126. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948–55.
127. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function: a different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277–82.
128. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, Donnelly SC, McDonald K. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888–95.
129. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317–27.
130. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, Lacourcière Y, Hippler SE, Fields H, Naqvi TZ, Mulvaugh SL, Arnold JM, Thomas JD, Zile MR, Aurigemma GP; Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2007; 369: 2079–87.
131. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G; for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005; 11: 576–85.
132. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403.
133. Clinicaltrials.gov. Aldosterone antagonist therapy for adults with heart failure and preserved systolic function (TOPCAT) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00094302]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094302>
134. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–63.
135. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 127–39.
136. Goodlin SJ, Jette AM, Lynn J, Wasson JH. Community physicians describe management issues for patients expected to live less than twelve months. *J Palliat Care* 1998; 14: 30–5.
137. Enck RE. The role of nebulized morphine in managing dyspnea. *Am J Hosp Palliat Care* 1999; 16: 373–4.
138. Aronow WS. CRT plus ICD in congestive heart failure: use of cardiac resynchronization therapy and an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure patients with abnormal left ventricular dysfunction. *Geriatrics* 2005; 60: 26–8.
139. Jougasaki M, Leskinen H, Larsen AM, Luchner A, Cataliotti A, Tachibana I, Burnett JC Jr. Ventricular cardioprophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides* 2003; 24: 889–92.
140. McGregor E, Dunn MJ. Proteomics of the heart: unraveling disease. *Circ Res* 2006; 98: 309–21.
141. McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 261–8.
142. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733–9.
143. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, Smart FW, Bijou R, O'Connor CM, Massie BM, Pina IL, Greenberg BH, Young JB, Fishbein DP, Hauptman PJ, Bourge RC, Strobeck JE, Murali S, Schocken D, Teerlink JR, Levy WC, Trupp RJ, Silver MA; Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2245–52.
144. Ritzema J, Melton IC, Richards AM, Crozier IG, Frampton C, Doughty RN, Whiting J, Kar S, Eigler N, Krum H, Abraham WT, Troughton RW. Direct left atrial pressure monitoring in ambulatory heart failure patients: initial experience with a new permanent implantable device. *Circulation* 2007; 116: 2952–9.
145. See F, Thomas W, Way K, Tzanidis A, Kompa A, Lewis D, Itescu S, Krum H. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1679–89.
146. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 764–6.
147. Schuleri KH, Boyle AJ, Hare JM. Mesenchymal stem cells for cardiac regenerative therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 180: 195–218.
148. Menasché P. Skeletal myoblasts as a therapeutic agent. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 50: 7–17.
149. Lyon AR, Sato M, Hajjar RJ, Samulski RJ, Harding SE. Gene therapy: targeting the myocardium. *Heart* 2008; 94: 89–99.
150. Auer J, Berent R, Kirchgatterer A, Weber T, Mayr H, Maurer E, Eber B. Therapy of heart failure with ACE inhibitors-evidence-based medicine and clinical reality. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 587–92.
151. Auer J. Vom Hockdruck zur Herzinsuffizienz – Die Rolle der AT1-Rezeptorblocker. *J Hyperton* 2007; 11: 9–12.
152. Auer J, Berent R, Kirchgatterer A, Weber T, Mayr H, Maurer E, Eber. Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern. *Int Praxis* 2000; 40: 1–14.

### Aktuelle Guidelines zur Herzinsuffizienz:

1. ESC-Guidelines: Acute and Chronic Heart Failure (Diagnosis and Treatment) *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–42. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/pages/acute-chronic-heart-failure.aspx>
2. Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology, Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1343–82. <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.109.192064v1.pdf>

# 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](#)