FORTBILDUNG

Medikamente in der Entwicklung sind Hoffnungsträger

Neue Therapieansätze bei Herzinsuffizienz

Für die akute Herzinsuffizienz ist seit langem erstmals eine vielversprechende Therapie in Sicht. Für die chronische Herzinsuffizienz sind zwei neue medikamentöse Therapien in die Guidelines aufgenommen worden. Zukünftige Behandlungsstrategien verlangen nach einem engen Kontakt zwischen dem Patienten und einem spezialisierten Team.

Pour la première fois depuis longtemps, une nouvelle thérapie prometteuse pour le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë est en vue. Pour l'insuffisance cardiaque chronique deux nouveaux médicaments ont été inclus dans les guidelines. Les stratégies de traitement futures exigent un contact étroit entre le patient et une équipe spécialisée.

PD Dr. med. Andreas Flammer
Zürich

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft stetig zu. Ein grosses Problem für den Patienten und das Gesundheitswesen als Ganzes sind insbesondere wiederholte Hospitalisationen durch akute Dekompensationen. Im Gegensatz zur chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF), bei welcher in den letzten Jahrzehnten Fortschritte in der Therapie gemacht wurden, haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der akuten Herzinsuffizienz leider wenig verändert. Auch die Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener (preserved) Auswurffraktion (HFpEF), eine mindestens ähnlich häufige Form der Herzinsuffizienz, steckt noch in den Kinderschuhen, da bis heute keine einzige lebensverlängernde Therapie etabliert werden konnte. Es ist das Ziel dieses kurzen Artikels, neuere, neue oder zukünftige Therapieansätze im gesamten Spektrum der Herzinsuffizienz zu diskutieren.

Akute Herzinsuffizienz

Prävention kardialer Dekompensationen durch frühe Diagnostik

Die akute Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Gründe für eine Hospitalisation älterer Patienten. Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz präsentieren sich sehr unterschiedlich, je nach Schwere der Symptome und je nach Netzwerk, in dem sie eingebunden sind. Idealerweise sind Patienten an ein spezialisiertes Herzinsuffizienz-Team angebunden, wo sie sich jederzeit melden können. Eine solche erste Anlaufstelle trägt dazu bei, die Patienten bei einer beginnenden Dekompensation ambulant (bzw. in einer Tagesklinik) zu behandeln und somit Hospitalisationen zu vermeiden (1). Neuere Daten zeigen auch, dass es bereits vor einer Dekompensation Veränderungen der intrakardialen Druckwerte und der thorakalen Impedanzen gibt, bevor der Patient symptomatisch wird. In Zukunft werden deshalb implantierbare Monitoring-Devices wichtige Informationen an das behandelnde Herzinsuffizienz-Team senden, welches entsprechend rechtzeitig Therapieänderungen vornehmen kann. Eine erste wichtige Studie hat kürzlich den klinischen Nutzen einer solchen Strategie klar gezeigt (Champion Trial) (2). Jene 270 Patienten mit dem Monitoring Device (Cardiomems®), welches in die Pulmonal-Gefässen implantiert wurde (Abb. 1), hat-

ten weniger Rehospitalisationen nach 6 und 15 Monaten, verglichen mit der Kontrollgruppe. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da jede Episode einer akuten Herzinsuffizienz mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

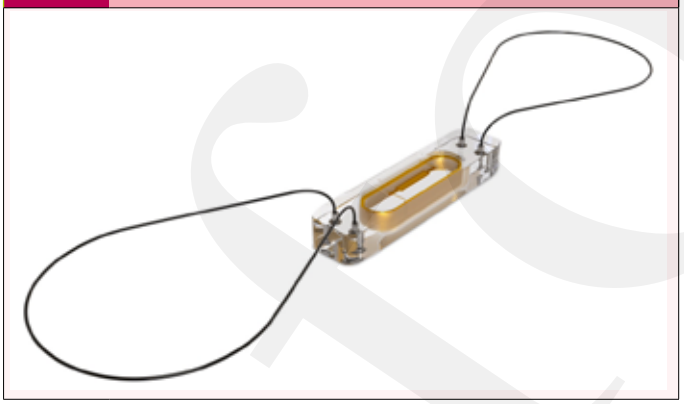
Therapie der akuten Herzinsuffizienz – Hoffnung auf baldige Fortschritte

Im Gegensatz zur Prävention machte die eigentliche Therapie der akuten Herzinsuffizienz in den letzten Jahren leider wenig bis keine Fortschritte. Die kürzlich erschienene CARRESS-HF-Studie wollte zeigen, dass eine veno-venöse Ultrafiltration (wie in preliminären Studien gezeigt) einen klinischen Nutzen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und gleichzeitigen Niereninsuffizienz (beide sind sehr häufig vergesellschaftet, sog. kardiorenales Syndrom) bringt. Dabei zeigte sich leider kein Unterschied im Outcome im Vergleich zu Standarttherapie mit Diuretika; im Gegenteil, jene Patienten welche ultrafiltriert wurden, hatten sogar mehr unerwünschte Ereignisse (3). Auch die medikamentösen Therapien in der akuten Herzinsuffizienz sind gekennzeichnet durch negative Studien (z.B. mit Nesiritide [synthetisches BNP], Levosimendan [Ca-Sensitizer], Rolofylline [Adenosin A1 Antagonist], Tezosentan [Endothelin AB Antagonist], Omecamtiv mercarbil [Myosin Aktivator]), wenn auch jetzt die kürzlich erschienene RELAX-AHF-Studie mit Relaxin erstmals seit langem gewisse berechtigte Hoffnungen weckt (4).

Relaxin ist ein Peptid, welches ursprünglich als Schwangerschaftshormon erkannt wurde. Das Hormon führt zu einer Vasodilatation, zu einer Verbesserung des renalen Blutflusses, zu einer verminderten Entzündungsreaktion und anderem mehr. Bereits die „preliminary Study of Relaxin in Acute Heart Failure" (Pre-RELAX-AHF) (5) zeigte in einem relativ kleinen Patientenkollektiv eine Verbesserung der Atemnot, dem führenden Symptom der akuten Herzinsuffizienz. In der Folge wurde eine grössere Studie durchgeführt, die RELAX-AHF-Studie (4), welche 1161 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz innert 16 Stunden nach Präsentation einschloss (Atemnot, Stauung, leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz, systolischer Blutdruck über 125 mmHg). Tatsächlich zeigte die Studie eine signifikante Reduktion der Atemnot, vs. Placebo. Interessant aber ist, dass die Therapie mit Relaxin mit einer verminderten 180 Tage Mortalität verbunden ist, wobei dies nicht ein primärer Endpunkt war. Weitere Studien sind deshalb in Planung, und Relaxin wäre eines der ersten Medikamente seit Jahrzehnten, welches wirklich das Outcome bei Patienten mit AHF verbessern könnte.

Ein weiterer Hoffungsträger ist Ularitide, die synthetische Form von Urodilatin, ein menschliches natriuretisches Peptid, welches in der Niere gebildet wird. Momentan wird die Wirkung in einer grossen Multizenter-Studie untersucht. Seine Hauptwirkungen sind die Diurese und Natriurese sowie die Vasodilatation durch Relaxation der glatten Muskelzellen. Bisher zeigten zwei doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien, dass das Molekül günstige Effekte auf die Symptome und die Hämodynamik bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hat (6).

ABB. 1 **CardioMEMS Device**



mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical

TAB. 1 **Medikamentöse Therapie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (Guidelines der ESC)**

Empfehlung	Klasse
Ein ACE-Hemmer ist bei allen Patienten mit einer EF ≤40% indiziert (in Ergänzung zu einem Beta-Blocker) um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisationen und für einen vorzeitigen Tode zu reduzieren	IA
Ein Beta-Blocker ist indiziert bei allen Patienten mit einer EF ≤40% (zusätzlich zu einem ACE-Hemmer – oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker falls ACE-Hemmer nicht toleriert) um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisationen und für einen vorzeitigen Tod zu reduzieren	IA
Ein Mineralocorticoid-Antagonist ist bei allen symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit einer EF ≤35% trotz Behandlung mit einem ACE-Hemmer und Beta-Blocker indiziert, um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisationen und für einen vorzeitigen Tod zu reduzieren	IA

TAB. 2 **Indikationen für Ivabradine (Guidelines des ESC)**

Empfehlung	Klasse
Ivabradine sollte bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer EF ≤35% und persistierenden Symptomen (NYHA II-IV) erwogen werden, wenn trotz Therapie mit einer evidenzbasierten Dosis von Beta-Blockern (bzw. der maximal tolerierten Dosis), ACE-Hemmer (oder ARB) und eines Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (oder ARB) die Herzfrequenz immer noch über 70/min liegt, um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisationen zu reduzieren	IIA/B
Ivabradine kann auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer EF ≤ 35% und einer Herzfrequenz ≥70/min erwogen werden, wenn sie keinen Beta-Blocker tolerieren. Die Patienten sollten auch einen ACE-Hemmer (oder ARB) und einen MRA (oder ARB) erhalten	IIB/C

Chronische Herzinsuffizienz

Mineralocorticoid-Antagonisten und Ivabradine mit neuen Indikationen in den europäischen Guidelines

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. An dieser Stelle ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht mehr Medikamente der ersten Wahl für die Behandlung der Herzeininsuffizienz sind (nur noch als Ersatz bei ACE-Hemmer-Intoleranz). Zudem sind zwei neue medikamentöse Therapien zum festen Bestandteil der Herzinsuffizienz-Guidelines geworden (7). Die „Shift"-Studie (8) zeigte, dass Ivabradine, ein Medikament das durch Hemmung der Sinusknoten-Depolarisation die Herzfrequenz reduziert, bei Patienten mit eingeschränkter Auswurffraktion und einer Herzfrequenz (Sinusrhythmus) von über 70/min trotz ausge-

bauter Beta-Blocker-Therapie zu einer Reduktion der Hospitalisationen führt. Das Medikament kann auch eingesetzt werden, wenn Beta-Blocker nicht vertragen werden (Tab. 1).

Mineralocorticoid-Antagonisten (also entweder Spironolacton oder Eplerenon) sind jetzt für alle Patienten mit einer reduzierten Auswurffraktion und Symptomen (NYHA II-IV) empfohlen, auch wenn sie bereits mit einen ACE-Hemmer (oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) und einem Beta-Blocker behandelt sind (Tab. 2). Nachdem der günstige Einfluss von Spironolacton bereits bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz gezeigt wurde (9), zeigte die 2011 publizierte EMPHASIS-Studie, dass auch Patienten mit einer milden Herzinsuffizienz (NYHA II) von Eplerenon profitieren (10). Da Studien gezeigt haben, dass MRA das kardiale Remodelling günstig beeinflussen können und gleichzeitig den Blutdruck senken, hatte man Hoffnung, dass Mineralocorticoid-Antagonisten auch einen günstigen Einfluss insbesondere bei Patienten mit einer HFpEF haben könnten. Die kürzlich an der AHA präsentierte TOPCAT-Studie zeigte jedoch keinen Benefit dieser Therapie bei Patienten mit einer erhaltenen Auswurffraktion.

Neue Medikamente am Horizont

Überhaupt ist das Interesse einer optimalen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der Herzinsuffizienz-Therapie noch nicht erloschen. Die ASTRONAUT-Studie (11) zeigte, dass der Zusatz des Renin-Hemmers Aliskiren zur Standardtherapie keinen zusätzlichen Benefit zeigt, sondern im Gegenteil zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte. Unbeantwortet ist die Frage ob Aliskiren anstelle von ARB oder ACEI besser wäre, insbesondere bei Patienten ohne Diabetes. Zumindest diesbezüglich wird die laufende ATMOSPHERE-Studie (12) teilweise die Antworten liefern, denn darin wird nicht nur Aliskiren „on top of" der etablierten Therapie – bei herzinsuffizienten Patienten mit einem erhöhten BNP – sondern auch gegen Enalapril direkt getestet.

Eine weiterer interessanter Ansatz ist die RAAS-Blockade, kombiniert mit der Stimulation des natriuretischen Peptid-Systems. Neprilysin-Inhibitoren hemmen den Abbau der natriuretischen Peptide und fördern so die günstigen hämodynamischen, neurohormonalen, renalen und kardialen Effekte. Obwohl in der Vergangenheit die Inhibition von Neprilysin alleine nicht einen wirklichen Fortschritt brachte (13), könnte die Kombination mit einem ARB vielversprechend sein. LCZ969 ist ein solches Molekül, welches simultan das RAAS blockiert und die Degradation der natriuretischen Peptide vermindert und momentan in klinischen Studien getestet wird.

Eine Vielzahl weiterer Medikamenten zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind in Entwicklung. Ein interessanter Ansatz ist die Modulation des Calcium-(Ca)-Haushaltes der Zelle, da Ca ein wichtiger und zentraler Regulator von Muskelkontraktion sind. Diesbezüglich sind sogenannte Ryanodine-Kanal-Stabilisatoren (stabilisieren den bei Herzinsuffizienz undichten Ca-Kanal) (14) und Stimulatoren der sarcoplasmatischen Retikulum Ca-Wiederaufnahme-Pumpe in Entwicklung (15).

Ein weiterer Ansatz ist die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Coenzyme Q10 (Ubiquinone), einem Komponenten der Elektronen-Transport-Kette, wichtig für die aerobe zelluläre Respiration und ein starkes Antioxidans. Eine Metaanalyse zeigte, dass das Molekül tatsächlich die Auswurffraktion verbessern könnte (16), allerdings sind solche Studien aufgrund des Selektionsbiases mit Vorsicht zu geniessen. Am europäischen Herzinsuffizienz-Kongress 2013 in Lissabon wurde die sog. Q-Symbio-Studie vorgestellt, eine Multicenter-Studie, welche bei 420 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine Reduktion der CV-Ereignisse mit 3 x 100 mg Coenzym Q10 gezeigt hat. Die Studie ist bisher erst als Abstract publiziert.

Noch schwieriger als bei der HFrEF ist die Suche nach einer effektiven Therapie bei Patienten mit HFpEF. Nach den negativen Studien mit Spironolacton (Topcat, siehe oben) oder mit Sildenafil (17) wird immer noch auf eine durchschlagende Therapieoption gewartet. In Entwicklung sind z.B Medikamente, welche die „advanced glycation end products (AGE, Kollagen-Crosslinks), welche zur diastolischen Steifigkeit beitragen, aufbrechen können. Eines dieser Produkte ist Alagebrium, welches in Studien bereits gewissen Nutzen zeigen konnte (18). Andere Entwicklungen gehen dahin, durch die Modulation von TITIN (elastischens Protein, welches die passive Spannung im Myokard bewirkt und somit die passive Steifigkeit des Myokards) eine bessere Relaxation des Myokardes zu erreichen. HFpEF ist jedoch ein sehr heterogenes Krankheitsbild

Take-Home Message

- Zukünftige Behandlungsstrategien in der Herzinsuffizienz bedingen einen engen Kontakt zwischen den Patienten und einem spezialisierten Herzinsuffizienz Team. Dabei werden Monitoring Devices zur rechtzeitigen Erkennung und Verhinderung von akuten Dekompensationen ein wichtiger Bestandteil sein
- Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren nur wenig verändert. Mit Relaxin ist jetzt erstmals seit langem eine hoffnungsvolle Therapie für gewisse Patienten in der Pipeline
- MRA sind mittlerweile ein fester Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie bei fast allen Patienten mit Symptomen geworden. Auch Ivabradine sollte in selektierten Patienten zur Reduktion der Hospitalisationen verschrieben werden. ARB sind nicht mehr Mittel der ersten Wahl
- Die Resynchronisations-Therapie ist ein wichtiger Pfeiler der Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit eingeschränkter Auswurffraktion und einem breiten QRS-Komplex. Die Echo-CRT-Studie zeigte klar, dass Patienten mit einem schmalen QRS nicht davon profitieren, auch wenn in der Echokardiographie eine mechanische Dysynchronie festgestellt wird

Message à retenir

- Les stratégies futures du traitement de l'insuffisance cardiaque nécessitent un contact étroit entre le patient et une équipe spécialisée en insuffisance cardiaque. Des Monitoring Devices pour la détection précoce et la prévention de décompensations aiguës seront une partie importante dans ce contact
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë a peu changé ces dernières années. Avec relaxine pour la première fois depuis longtemps une thérapie prometteuse pour certains patients est maintenant dans le pipeline
- Les MRA sont devenus une partie intégrante de la thérapie de l'insuffisance cardiaque chez presque tous les patients présentant des symptômes. L'ivabradine aussi doit être prescrit chez des patients sélectionnés pour réduire l'hospitalisation. Les ARB ne sont plus le premier choix
- La thérapie de resynchronisation est un élément important de la thérapie de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant une fraction d'éjection réduite et un large complexe QRS

mit unzähligen Komorbiditäten, deshalb scheint es wichtig zu sein, in Zukunft diese Patienten besser zu charakterisieren, um gezielter Therapien zu entwickeln.

Wegweisende Studien im Bereiche der kardialen Resynchronisations-Therapie

Wichtige Neuigkeiten gibt es im Bereich der Devices. Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Auswurffraktion und einem zusätzlichen AV-Block werden bis anhin meist konventionell rechtsventrikulär stimuliert. Es war unklar, ob biventrikuläres Pacing, verglichen mit rechtsventrikulärem Pacing alleine, bei diesen Patienten (welche allesamt KEINE Indikation für ein biventrikuläres Pacing hatten) zu einer Verbesserung der Prognose führt. Die BLOCK-HF-Studie (19) zeigte, dass mit biventrikulärem Pacing eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität nach drei Jahren erreicht werden kann.

Mit der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) konnte eine Verbesserung der Mortalität bei Patienten mit Symptomen, einer eingeschränkten Auswurffraktion und einem breiten QRS-Komplex bewiesen werden. Es war jedoch lange unklar , ob auch Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex, welche aber echokardiographisch Zeichen dysynchroner Kontraktionen zeigen, ebenfalls von einem CRT profitieren würden. In der EchoCRT-Studie konnte kürzlich eindeutig gezeigt werden, dass diese Patienten nicht profitieren, sondern im Gegenteil sogar davon Schaden nehmen könnten (20).

Nicht-pharmakologische Modulation des autonomen Nervensystems – Zukunftsmusik?

Die Nierennervenablation wird momentan zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie studiert. Aufgrund der wichtigen pathophysiologischen Rolle der Sympathikusaktivierung könnte eine Denervation bei Patienten mit Herzinsuffizienz konzeptionell durchaus Sinn machen. Herzinsuffizienz führt zu einer Aktivierung renaler sympathetischer Nerven mit dem Effekt, dass das RAAS aktiviert wird und es zu einer Natrium- und Flüssigkeits- Retention kommt. Mindestens zwei grössere randomisiete Studien untersuchen momentan die Sicherheit und die Effektivität einer solchen Denervation bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Weitere Studien in dieser Richtung werden im Bereich der Vagus-Stimulation und der Stimulation der Barorezeptoren der Karotiden durchgeführt. Für interessierte Leser verweise ich auf die kürzlich erschienene Übersichtsarbeit von Singh JP et al. (21).

PD Dr. med. Andreas Flammer
Universitäres Herzzentrum, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
andreas.flammer@usz.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Quan H, McAlister FA. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? European journal of heart failure 2011;13(2):142-7
2. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet 2011;377(9766):658-66
3. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. The New England journal of medicine 2012;367(24):2296-304
4. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381(9860):29-39
5. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet 2009;373(9673):1429-39
6. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Miric M, Moiseyev VS, et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. European heart journal 2006;27(23):2823-32
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal 2012;33(14):1787-847
8. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376(9744):875-85
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine 1999;341(10):709-17
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine 2011;364(1):11-21
11. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA: the journal of the American Medical Association 2013;309(11):1125-35
12. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. European journal of heart failure 2011;13(1):107-14
13. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002;106(8):920-6
14. Aronson D, Krum H. Novel therapies in acute and chronic heart failure. Pharmacology & therapeutics 2012;135(1):1-17
15. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, Cappola T, Pauly DF, Jaski B, et al. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase in patients with advanced heart failure. Circulation 2011;124(3):304-13
16. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q(1)(0) supplementation on heart failure: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2013;97(2):268-75
17. Redfield MM, Borlaug BA. Sildenafil and exercise capacity in heart failure--in reply. JAMA: the journal of the American Medical Association 2013;310(4):432-3
18. Hartog JW, Willemsen S, van Veldhuisen DJ, Posma JL, van Wijk LM, Hummel YM, et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure. European journal of heart failure 2011;13(8):899-908
19. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. The New England journal of medicine 2013;368(17):1585-93
20. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. The New England journal of medicine 2013;369(15):1395-405
21. Singh JP, Kandala J, John Camm A. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. European heart journal 2014;35(2):77-85