

Jahrgang 25

Nummer 15/2003

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz (P. Buser) 57

Wenn sich eine Herzinsuffizienz mit Diuretika und ACE-Hemmern nicht befriedigend behandeln lässt, muss überprüft werden, ob alle Begleitmassnahmen beachtet werden und ob ein Betablocker eingesetzt werden kann. Weiter sind Spironolacton, Angiotensin-Rezeptorblocker und Digoxin in Betracht zu ziehen.

Übersicht

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Wenn Diuretika und ACE-Hemmer nicht genügen

P. Buser

Manuskript durchgesehen von W. Angehrn, F. Follath, M.M. Kochen, R. Lerch, M. Zuber, K. Zürcher

Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das aus unspezifischen Symptomen wie Dyspnoe, Leistungsschwäche, Schwindel und Ödemen sowie einer nachweisbaren Funktionsstörung meistens des linken Ventrikels besteht und dessen Symptomatik sich auf eine spezifische Behandlung hin bessert. Dieses Syndrom wird in den nächsten Jahrzehnten unser diagnostisches und therapeutisches Wissen und Können sowie die Ressourcen im Gesundheitswesen herausfordern.

Die zunehmende Alterung der Bevölkerung sowie die verbesserten Überlebenschancen von Personen mit einem akuten Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien und mit sekundären Myokarderkrankungen werden in der Schweiz in den nächsten zwei Dezennien mindestens zu einer Verdoppelung der aktuell etwa 100'000 Personen mit Herzinsuffizienz führen.

Eine symptomatische Herzinsuffizienz ist in Bezug auf die Prognose einer malignen Krankheit vergleichbar und geht mit einer miserablen Lebensqualität und häufigen Spitalaufenthalten einher. Die Therapie ist grundsätzlich – mit Ausnahme der Herztransplantation – palliativ. Dennoch konnte im Verlaufe der letzten 20 Jahre in vielen Studien gezeigt werden, dass mit einer medikamentösen Therapie und gegebenenfalls der Implantation von intravenösen Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) die Prognose und die Lebensqualität deutlich verbessert werden kann.

Herzinsuffizienzstadium und Behandlungsstrategie

Bevor bei Kranken mit Herzinsuffizienz die Behandlungsstrategie festgelegt wird, muss das Stadium der Erkrankung definiert werden. Unter dem Begriff Herzinsuffizienz wird im allgemeinen ein komplexes Syndrom, bestehend aus strukturellen, funktionellen und biologischen Veränderungen definiert, das wegen ungenügender Pumpleistung des Herzens schliesslich zu klinischen Symptomen führt, progredient ist und mit akutem Herztod oder Herzversagen endet.

Gemäss der Leitlinie zweier amerikanischer Fachgesellschaften wird die Herzinsuffizienz in vier Stadien mit unterschiedlichen therapeutischen Optionen eingeteilt:¹

Stadium A: Personen, bei denen ein hohes Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz besteht, jedoch aktuell weder eine strukturelle Herzkrankheit noch Insuffizienzsymptome nachweisbar sind. Dies trifft z.B. auf Personen mit Hypertonie, Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit sowie auf solche mit Tabak- und Alkoholmissbrauch zu.

Stadium B: Asymptomatische Personen, die eine strukturelle Herzkrankheit aufweisen (z.B. linksventrikuläre Dysfunktion nach Herzinfarkt, bei Valvulopathien, Myokarditis). Funktionell gehören diese Personen der NYHA-Klasse I an (siehe Tabelle 1).

Stadium C: Kranke mit struktureller Herzkrankheit und Herzinsuffizienz-Symptomen (aktuell oder anamnestisch). Funktionell können diese Personen meistens der NYHA-Klasse II oder III zugeordnet werden.

Stadium D: Kranke mit therapierefraktärer Symptomatik (in der Regel NYHA-Klasse IV), die spezielle Interventionen wie intravenöse Therapie mit inotropen Medikamenten, mechani-

Tabelle 1: Funktionelle Herzinsuffizienz-Klassen gemäss der New York Heart Association (NYHA)

I	Auch bei stärkeren Anstrengungen beschwerdefrei
II	Insuffizienz-Neschwerden bei stärkeren Anstrengungen (z.B. Treppensteigen)
III	Insuffizienz-Beschwerden bei geringeren Anstrengungen (z.B. gewöhnliche Hausarbeiten, Gehen in flachem Terrain)
IV	Insuffizienz-Beschwerden bei den geringsten Anstrengungen oder in Ruhe

schen ventrikulären Support oder eine Herztransplantation benötigen.

Im folgenden wird auf Herzinsuffizienz-Kranke im Stadium C Bezug genommen, bei denen wegen Symptomen bei nachgewiesener struktureller Herzkrankheit bereits eine Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika begonnen wurde, die aber weiterhin unter dieser Therapie symptomatisch sind.

Sind alle begleitenden Massnahmen eingesetzt?

Das Nichteinhalten der allgemeinen Massnahmen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Ursachen für Dekompensationen und wiederholte Hospitalisationen. Besonders bei älteren Leuten ist in der Sprechstunde das wiederholte Gespräch über die Anpassung des Lebensstils, Diät-Massnahmen, das Vermeiden kardialer Toxine, die regelmässige Gewichtskontrolle und die Einnahme der verordneten Medikamente unerlässlich. Hier können speziell im Umgang mit Herzkranken geschulte Pflegepersonen äusserst hilfreich sein und es ist klar erwiesen, dass ein umfassendes Betreuungskonzept die Symptomatik, die Lebensqualität und die Prognose bei Herzinsuffizienz verbessert, wiederholte Hospitalisationen vermeidet und damit auch Kosten spart.²

Selbstverständlich muss auch die Behandlung der bekannten *Risikofaktoren* optimiert werden. Eine ungenügend kontrollierte Hypertonie, ein entgleister Diabetes mellitus sowie Infektionen insbesondere des Respirationstraktes sind ebenfalls sehr häufige Ursachen einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Spitaleinweisung. Bei einer koronaren Herzkrankheit mit Myokardischämien sollte wenn möglich eine geeignete Revaskularisation durchgeführt werden. Auch sollten schwere Herzklappenerkrankungen von einem kardiologisch-herzchirurgischen Team in Bezug auf eine mögliche Sanierung beurteilt werden.

Die wichtigsten Punkte der Begleitmassnahmen:

- Tägliche Gewichtskontrolle
- Einschränkung der Kochsalzzufuhr
- Medikamenten-Compliance
- Leichtes regelmässiges Training
- Toxine (Nikotin, Alkoholabusus) stopp
- Risikofaktoren optimieren
- Grippeimpfung

Erste Schritte zur Verbesserung der medikamentösen Therapie

Die grundlegende Behandlungsstrategie der Herzinsuffizienz im Stadium C heisst: *Hemmen* des aktivierten *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems* in erster Linie mit ACE-Hemmern, in zweiter Linie mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Angiotensin-Rezeptorblocker, ARB, Sartane), und des aktivierten *sympathoadrenergen Systems* mit Betablockern.³

Diuretika, vor allem Schleifendiuretika, werden eingesetzt, um die Wasserretention und damit die Symptome Dyspnoe und Ödeme zu korrigieren und kontrollieren. Wenn also jemand unter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum weiter symptomatisch bleibt, sollten als erstes die folgenden Fragen beantwortet werden:

Warum hat mein Patient oder meine Patientin keinen Betablocker?

Es ist heute genügend Evidenz vorhanden, dass eine Therapie mit den Betablockern Bisoprolol (Concor® u.a.), Carvedilol (Dilatrend®) oder mit retardiertem Metoprolol (Beloc® ZOK)

im Stadium C der Herzinsuffizienz die Mortalität senkt, die Lebensqualität verbessert und die Häufigkeit von Hospitalisationen senkt.⁴⁻⁷ Absolut kontraindiziert ist eine Betablocker-Behandlung nur bei Kranken mit einer schweren obstruktiven Pneumopathie, häufigen Hypoglykämie-Episoden bei Diabetes oder mit Bradyarrhythmien sowie höhergradigen Erregungsleitungsblockierungen ohne Schrittmacherschutz. Alle anderen Kranken mit einer Herzinsuffizienz können von dieser Therapie profitieren.

Dabei ist zu beachten, dass die Betablocker-Therapie in der Praxis nur bei *stabilen* Kranken ohne klinisch ersichtliche Flüssigkeitsretention begonnen werden sollte und das Dosierungsprinzip «start low – go slow» eingehalten werden muss. Nicht selten tritt eine vorübergehende Zunahme der Symptome auf, über die vorgängig orientiert werden sollte und die mit einer passageren Steigerung der Diuretika-Dosis aufgefangen werden kann.

Zur *Wahl des Betablockers* sind die folgenden Überlegungen massgebend: Die grossen Studien mit den drei oben erwähnten Betablockern haben *sehr ähnliche Resultate* ergeben, nämlich dass sie im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Mortalität von etwa 35% führen.⁴⁻⁷

Während Bisoprolol und Metoprolol eine weitgehend selektive Wirkung an β_1 -Adrenorezeptoren aufweisen, blockiert Carvedilol zudem β_2 - und α_1 -Adrenorezeptoren. Ob andere, experimentell nachgewiesene Eigenschaften von Carvedilol klinisch von Bedeutung sind, ist ungewiss.

In einer grossen Doppelblindstudie (COMET) wurden *Carvedilol und nicht-retardiertes Metoprolol* bei symptomatischer Herzinsuffizienz miteinander verglichen. Praktisch alle Teilnehmenden wurden auch mit Diuretika und ACE-Hemmern, viele zudem mit Digoxin behandelt. In dieser Studie ergab sich unter Carvedilol eine jährliche Sterberate von 8,3%; unter Metoprolol war die jährliche Sterberate signifikant höher (10%).⁸ Dabei ist zu beachten, dass nicht-retardiertes Metoprolol eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit hat (3-4 Stunden), Carvedilol aber eine solche von 6-10 Stunden. (Bisoprolol hat eine noch längere Halbwertszeit, etwa 10-12 Stunden.) Der in der COMET-Studie gefundene Unterschied beruht deshalb wahrscheinlich auf der geringeren Betablockerwirkung der nicht-retardierten Form von Metoprolol, die zwar (wie Carvedilol) zweimal täglich verabreicht wurde, jedoch kaum den Zeitraum von 24 Stunden genügend abdeckte. Entsprechend wurde die mittlere Herzfrequenz durch Carvedilol deutlicher gesenkt als durch Metoprolol. Im Vergleich mit der früheren Metoprolol-Studie (MERIT-HF) war in der COMET-Studie die Metoprolol-Tagesdosis zudem wesentlich kleiner.

Aus den bisher vorliegenden Studien kann somit gefolgert werden, dass bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ein Betablocker mit verhältnismässig langanhaltender Wirkung eingesetzt werden sollte.

Angesichts der Vielzahl von Tabletten, die Kranke mit Herzinsuffizienz jeden Tag einnehmen müssen und im Wissen, dass die Compliance sich umgekehrt proportional zur Tablettenzahl verhält, ist die Einmaldosierung (Bisoprolol oder retardiertes Metoprololsuccinat) im Alltag als ein gewisser Vorteil anzusehen.

Ist die empfohlene Dosierung des ACE-Hemmers erreicht?

In der Evidenz-basierten Behandlung der Herzinsuffizienz sollten die in den Richtlinien empfohlenen Dosierungen der ACE-Hemmer angestrebt werden.⁹⁻¹¹ Auch wenn sich die Symptomatik eines Patienten oder einer Patientin bei einer niedrigeren

Dosis schon deutlich gebessert hat, sollte dennoch die empfohlene Maximaldosis angestrebt werden, ausser es treten Nebenwirkungen auf, die eine weitere Dosissteigerung verhindern. Solche sind: zunehmende Niereninsuffizienz (Kreatininwerte über 150 µmol/l), Hyperkaliämie, schwere Orthostase, Schwindel oder Synkopen. Im Bewusstsein, dass diese Nebenwirkungen reversibel sind und mit entsprechender Überwachung rechtzeitig erfasst werden können, kann ein Versuch zur Dosisoptimierung immer unternommen werden.

Im Falle eines schwer quälenden Reizhustens kann an Stelle eines ACE-Hemmers ein ARB eingesetzt werden.¹²

Kann die Diurese weiter forciert werden?

Wenn klinisch Hinweise auf eine weitere Flüssigkeitsretention wie Ödeme, gestaute Jugularvenen, Stauungsrasselgeräusche über den Lungen oder Zeichen der pulmonal-venösen Stauung im Thorax-Röntgenbild bestehen, so sollte die Diurese medikamentös forciert werden. Statt Thiaziden, die in weniger fortgeschrittenen Stadien durchaus adäquat wirken können, sind jetzt *Schleifendiuretika* obligat. Die Tagesdosis von Furosemid (Lasix® u.a.) kann im Bedarfsfall vorübergehend bis auf 200 mg gesteigert werden; für Torasemid (Torem®) werden Maximaldosen von 40 mg/Tag genannt. Wenn nicht zusätzlich eine beträchtliche Niereninsuffizienz besteht, kann auch die Kombination Schleifendiuretikum + Thiazid versucht werden, um eine Diuretika-Resistenz zu durchbrechen. Auf jeden Fall muss die Anamnese bezüglich Diätfehler mit salzreichen Speisen oder Flüssigkeitskonsum vertieft und entsprechende Korrekturen angebracht werden.

Weitere Optionen

Wenn jemand trotz Optimierung der Basistherapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika symptomatisch bleibt, müssen weitere Medikamente hinzugefügt werden.

Aldosteron-Antagonisten

Aldosteron erhöht die Natriumretention, ist mitverursachend für die endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz, verstärkt die Myokardfibrose und ist einer der für das ventrikuläre Remodelling mitverantwortlichen Faktoren. Unter chronischer ACE-Hemmer-Therapie tritt nach anfänglicher Aldosteron-Suppression ein starkes Reboundphänomen auf, so dass bis zu 20-fach über die Norm erhöhte Aldosteron-Plasmaspiegel gefunden werden.

Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass *Aldosteron-Antagonisten* in zwei Studien bei insgesamt über 8'000 Kranken, die mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika vorbehandelt waren, eine eindrucksvolle Senkung der Mortalität und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der Belastungsfähigkeit erbracht haben.^{13,14} Bisher ist allerdings in der Schweiz nur *Spironolacton* (Aldactone® u.a.) erhältlich, das teilweise unangenehme Nebenwirkungen (Gynäkomastie, sexuelle Dysfunktion, Nausea) verursacht. Wenn ein Aldosteron-Antagonist eingesetzt wird, muss einer möglichen Abnahme der Nierenfunktion und dem Auftreten einer Hyperkaliämie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Angiotensin-Rezeptorblocker

Angiotensin II ist einer der potentesten Vasokonstriktoren, der auch das Zellwachstum stimuliert und verschiedene andere Pathomechanismen beeinflussen kann. Dieses Hormon kann zur Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und zur Zunahme einer Herzinsuffizienz beitragen, indem es den Wi-

derstand für die Entleerung des linken Ventrikels erhöht, ungünstige Langzeiteffekte auf Gefässe und das Myokard ausübt und andere neurohumorale Agonisten wie Noradrenalin, Aldosteron und Endothelin aktiviert.

Frühere Studien mit ACE-Hemmern haben gezeigt, dass trotz voller Langzeit-ACE-Hemmung physiologisch aktive Spiegel von Angiotensin II gemessen werden können. Heute liegen Resultate von Studien vor, in denen eine *kombinierte Behandlung* der Herzinsuffizienz mit einem ACE-Hemmer und einem ARB untersucht wurden. Untersucht wurde die kombinierte Behandlung bisher mit Candesartan (Atacand®, Blopress®) und Valsartan (Diovan®).

Eine frühe Pilotstudie (RESOLVD), in der *Candesartan mit Enalapril* (Reniten® u.a.) kombiniert wurde, zeigte zwar gewisse Vorteile der Kombination; die nach 43 Wochen erfassten primären Endpunkte (6-Minuten-Gehdistanz, linksventrikuläre Auswurffraktion u.a.) wurden jedoch nicht signifikant beeinflusst. Im Vergleich mit Candesartan oder Enalapril allein ergab sich unter der Kombination eine nicht-signifikant erhöhte Gesamtmortalität.¹⁵

Innerhalb des sogen. CHARM-Programms befasste sich eine Studie (CHARM-Added) mit der Kombination von *Candesartan mit einem ACE-Hemmer*. 2548 Kranke mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer Auswurffraktion von höchstens 40% erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen Behandlung, die neben dem ACE-Hemmer fast immer auch ein Diuretikum, bei 50 bis 60% auch einen Betablocker und/oder ein Digitalispräparat sowie weitere Medikamente umfasste, Candesartan in einer Zieldosis von 32 mg pro Tag oder *Placebo*. Als primärer Studienendpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärer Mortalität und Spitalaufenthalt wegen Herzinsuffizienz definiert. Innerhalb von 41 Monaten (Medianwert) wurde dieser Endpunkt in der Candesartan-Gruppe von 38% der Behandelten, signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe (42%) erreicht. Candesartan senkte die «hazard ratio» in Bezug auf den definierten Endpunkt um 15%. Subgruppenanalysen ergaben keine Nachteile für Personen, die einen Betablocker oder vergleichsweise kleine ACE-Hemmer-Dosen einnahmen.¹⁶

In der ValHeFT-Studie erhielten 5010 Kranke mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) *Valsartan* in einer Zieldosis von 2mal täglich 160 mg oder *Placebo* zusätzlich zu ihrer vorbestehenden kardialen Therapie. Diese beinhaltete bei 93% einen ACE-Hemmer, bei 85% ein Diuretikum, bei 67% Digoxin und bei 35% einen Betablocker. Die primären Endpunkte entsprachen einerseits der Gesamtmortalität, andererseits einer Kombination von Mortalität, Herzstillstand mit Reanimation, Hospitalisation wegen zunehmender Herzinsuffizienz und der Behandlung mit intravenösen inotropen Medikamenten oder Vasodilatoren. Nur dieser letztere (kombinierte) Endpunkt wurde von Valsartan signifikant beeinflusst: nach durchschnittlich 23 Monaten wurde er in der Valsartan-Gruppe von knapp 29%, in der Placebo-Gruppe aber von 31% erreicht. In Bezug auf die Lebensqualität blieb der mit dem «Minnesota Living with Heart Failure»-Fragebogen ermittelte Score unter Valsartan unverändert, verschlechterte sich jedoch in der Placebo-Gruppe während der Beobachtungsdauer signifikant. Eine Subgruppenanalyse, die *post hoc* durchgeführt wurde, zeigte jedoch für diejenigen Kranken, die neben ACE-Hemmer und ARB auch einen Betablocker erhalten hatten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.¹⁷

In einer weiteren grossen Studie (VALIANT) wurden Personen behandelt, die *nach einem Herzinfarkt* akut eine Herzinsuffizienz mit einer Auswurfraction von höchstens 40% entwickelt hatten. Bei 14'703 Patientinnen und Patienten wurde spätestens 10 Tage nach dem Infarkt eine Behandlung mit *Captopril* (Lopirin® u.a., Zieldosis 3mal täglich 50 mg), *Valsartan* (Zieldosis 2mal täglich 160 mg) oder der *Kombination der beiden Mittel* (mit reduzierter Valsartan-Dosis: 2mal täglich 80 mg) begonnen. Während einer Beobachtungszeit von durchschnittlich knapp 25 Monaten starben in allen Gruppen ungefähr gleich viele, nämlich 19 bis 20% der Behandelten. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie wurden gesamthaft signifikant mehr unerwünschte Wirkungen (besonders Hypotonie, verminderte Nierenfunktion) beobachtet.¹⁸

So lässt die vorläufige Bilanz bezüglich Zusatztherapie mit Angiotensin-Rezeptorblockern noch wesentliche Fragen offen. Insbesondere konnte bisher mit der Kombination ACE-Hemmer + Angiotensin-Rezeptorblocker in *keiner* Studie eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität erreicht werden. Ob schliesslich Candesartan oder noch ein anderer ARB dieses Ziel erreicht, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Entschliesst man sich heute zu einer solchen Kombinationstherapie, z.B. mit Candesartan, so ist es jedenfalls absolut unerlässlich, vor und während der Behandlung regelmässig den Blutdruck, die Nierenfunktion und das Serumkalium zu kontrollieren, zu Beginn insbesondere bei älteren Kranken in 1-2-wöchigen Intervallen.

Digoxin

Digoxin verzögert die Verschlechterung der Herzinsuffizienz, vermindert die Hospitalisationsrate und kann die Belastungsfähigkeit und Symptomatik verbessern, hat aber keinen Einfluss auf die Mortalität.¹⁹ Es scheint, dass diese Wirkungen bereits mit relativ niedrigen Plasmaspiegeln (bereits im Bereich von 0,5 bis 0,8 ng/ml) erzielt werden. Retrospektive Analysen von Digoxinstudien haben gezeigt, dass bei Spiegeln über 1 ng/ml eine höhere Mortalität zu beobachten ist.

Für Kranke, die trotz Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker noch symptomatisch sind, sollte die Verabreichung von Digoxin in einer Dosis von 0,125 mg/Tag in Betracht gezogen werden. Bei reduzierter Nierenfunktion (Kreatininclearance unter 50 ml/min) empfiehlt sich eine weitere Dosisreduktion. Eine Kontrolle einige Wochen nach Beginn der Behandlung kann sicherstellen, dass sich der Digoxinspiegel im gewünschten Bereich befindet; routinemässige Kontrollen sind sonst nicht notwendig.

Nicht kontrollierbare Verschlechterung der Symptomatik

In allen Fällen, in denen eine rasche Zunahme der Flüssigkeitsretention oder eine Abnahme der Organperfusion (Niereninsuffizienz!) beobachtet wird, muss eine Besserung innerhalb von ein bis zwei Tagen gefordert werden. Andernfalls ist ein Spitalaufenthalt angezeigt. Im Spital lässt sich mit der Umstellung auf eine intravenöse Diuretika-Therapie und allenfalls mit nicht-invasiver Atemhilfe («continuous positive airway pressure», CPAP) bei Prälungenödem oder Lungenödem oft etwas erreichen. Mögliche zusätzliche Massnahmen umfassen positiv-inotrope Medikamente wie Milrinon (Corotrop®) oder Dobutamin (Dobutrex®) oder mechanische ventrikuläre Unterstützung. Bei Linksschenkelblock mit einem weiten QRS-Komplex (>150 msec) sollte eine Resynchronisations-Therapie der

linksventrikulären Kontraktion mit biventrikulärem Multisite-Pacing diskutiert werden. Die Hälfte der Herzinsuffizienz-Kranken sterben an einem plötzlichen, also arrhythmogenen Herztod. Deshalb sollte immer auch ein Screening des Arrhythmie-Risikos durchgeführt und allenfalls die Implantation eines ICD erwogen werden. Schliesslich muss in Fällen mit schwerer, therapieresistenter Herzinsuffizienz je nach Lebenssituation die Möglichkeit einer Herztransplantation diskutiert werden.

Literatur

- 1 Hunt SA et al. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/pdfs/hf_fulltext.pdf
- 2 Grady KL et al. *Circulation* 2000; 102: 2443-56
- 3 Jessup M, Brozena S. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18
- 4 Packer M et al. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55
- 5 MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2001-7
- 6 CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet* 1999; 353: 9-13
- 7 Packer M et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8
- 8 Poole-Wilson PA et al. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- 9 Remme WJ et al. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60
- 10 Hunt SA et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13
- 11 Garg R, Yusuf S. *JAMA* 1995; 273: 1450-6
- 12 Pitt B et al. *Lancet* 2000; 355: 1582-7
- 13 Pitt B et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17
- 14 Pitt B et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21
- 15 McKelvie RS et al. *Circulation* 1999; 100: 1056-64
- 16 McMurray JJV et al. *Lancet* 2003; 362: 767-71
- 17 Cohn JN et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75
- 18 Pfeffer MA et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906
- 19 The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33

Mitarbeiter dieser Ausgabe :

Prof. Dr. P. Buser, Kardiolog, Abteilung, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Dr. W. Angehrn, Kardiologie, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

Prof. Dr. F. Follath, Medizinische Klinik A, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. M.M. Kochen, Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität, D-37073 Göttingen

Prof. Dr. R. Lerch, Centre et division de cardiologie, Département de médecine interne, Hôpitaux Universitaires, CH-1211 Genève

PD Dr. M. Zuber, Bahnhofstr. 8, CH-5504 Othmarsingen

Dr. K. Zürcher, Gerechtigkeitsgasse 59, CH-3011 Bern

Diese Nummer wurde am 12. Dezember 2003 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2003 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Captopril

A: Lopirin und andere D: Lopirin, Tensobon u.a.

Carvedilol

A: Dilatrend, Hybridil D: Dilatrend, Querto

Enalapril

A: Renitec und andere D: Pres, Xanef und andere

Spironolacton

A: Aldactone und andere D: Aldactone, Osyrol u.a.

Torasemid

A: Torasemid, Unat D: Torem, Unat

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.