

# Những tiến bộ trong điều trị suy tim

**Đỗ Doãn Lợi, Nguyễn Thị Thu Hoài**

Viện Tim mạch Việt Nam

Suy tim cấp và suy tim mạn là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và ở Việt Nam. Cho đến nay, đã có nhiều đột phá trong nghiên cứu tìm hiểu cơ chế bệnh sinh của suy tim ở mức phân tử và đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị suy tim.

## **Vai trò của các marker sinh học trong suy tim.**

Marker sinh học NTpro-BNP đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân suy tim, nhất là đối với suy tim với phân số tống máu bảo tồn (HFpEF) và suy tim với phân số tống máu ở mức trung gian HFmrEF[1]. Gần đây, đã ra đời các marker sinh học mới nâng cao độ chính xác của chẩn đoán và giúp tăng cường hiệu quả lâm sàng của điều trị suy tim. Yếu tố biệt hoá tăng trưởng GDF-15 (growth-differentiation factor-15), một cytokine liên quan đến yếu tố tăng trưởng chuyển dạng đáp ứng với stress là một marker sinh học mới của bệnh tim mạch[2]. Nồng độ lưu hành trong máu của GDF-15 tăng dự báo biến chứng của hội chứng vành cấp và tiên lượng biến cố ở cả các bệnh nhân suy tim trái và các bệnh nhân suy tim phải. Điều này cho thấy vai trò tiên lượng quan trọng của các marker về sinh hoá đối với lâm sàng tim mạch[3-5]. Bên cạnh đó, GDF-15 không chỉ là marker sinh học về suy tim mà còn là yếu tố tiên lượng trong các bệnh lý khác như ung thư[3,5-8]. Một peptid khác, osteopontin cũng được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập trong suy tim và các bệnh nội khoa

nặng khác[9,10]. Nồng độ Galectin-3, một marker sinh học khác về tình trạng viêm và xơ hoá cũng có mối tương quan với khả năng gắng sức ở các bệnh nhân suy tim với phân số tống máu bảo tồn, độc lập với nồng độ NT-proBNP[11]. Troponin, một marker chẩn đoán hội chứng vành cấp cũng có giá trị tiên lượng biến cố ở các bệnh nhân suy tim, tương tự như BNP[12,13]. Các nghiên cứu mới đây về di truyền học cho thấy ARNs là một marker sinh học tiềm năng về suy tim[16,17,18].

## **Suy tim có phân số tống máu giảm:**

Các khuyến cáo và hướng dẫn thực hành về điều trị suy tim với phân số tống máu giảm đều được dựa trên các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, được thiết kế chặt chẽ[1,19]. Tần số tim được kiểm soát tốt bằng Ibravadin đã được chứng minh làm cải thiện tiên lượng rõ rệt ở các bệnh nhân suy tim có phân số tống máu giảm <35%[20]. Một vấn đề khác đang được quan tâm nghiên cứu là digoxin liều thấp có đem lại lợi ích trong điều trị suy tim tâm thu hay không? Các thử nghiệm lâm sàng như DIG-HF, EudraCT Number2013-00532638 đang nghiên cứu về vấn đề này[21]. Thử nghiệm DIG cho thấy digoxin liều thấp có lợi ích nhưng digoxin liều cao lại gây độc, đặc biệt ở phụ nữ, do đó làm giảm hiệu quả chung của điều trị[22,23].

## **Suy tim có phân số tống máu bảo tồn (HFpEF):**

Suy tim với phân số tống máu giảm (EF ≤40%) chiếm khoảng 50% trong số các bệnh nhân suy tim.

Các bệnh nhân suy tim còn lại có phân số tổng máu ở mức trung gian (HFmrEF 40-50%) hoặc suy tim có phân số tổng máu bảo tồn (HFpEF, EF  $\geq$  50%) [24]. Suy tim với phân số tổng máu bảo tồn HFpEF vẫn gặp nhiều thách thức trong chẩn đoán và điều trị [1]. Trong thực hành lâm sàng, các bệnh nhân HFpEF được điều trị thuốc tương đương với các bệnh nhân HFrEF nhưng bằng chứng về hiệu quả điều trị vẫn chưa rõ ràng [24,25]. Ví dụ, những bệnh nhân HFpEF có tần số tim thấp được chứng minh có thời gian sống dài hơn so với các bệnh nhân HFpEF có tần số tim nhanh, nhưng hiệu quả của thuốc chẹn bê-ta đối với việc làm giảm tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân HFpEF nhịp xoang vẫn chưa được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng [26,27]. Do đó, mục tiêu điều trị vẫn là giảm triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm mất bù tim bằng cách kiểm soát dịch, kiểm soát các yếu tố nguy cơ. Sự phối hợp của nhiều yếu tố bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng phức tạp làm cho việc điều trị HFpEF còn gặp nhiều khó khăn. Ở các bệnh nhân HFpEF, các bệnh lý đi kèm, trong đó, tình trạng tăng độ cứng, tăng xơ hoá thành tim, tăng các yếu tố viêm đóng vai trò quan trọng [24,28,29].

Các thử nghiệm lâm sàng hướng tới tối ưu hoá điều trị suy tim HFpEF qua việc điều chỉnh các nguyên nhân bệnh sinh nên đang được tiến hành. Trong thử nghiệm ALDO, các nhà khoa học đã cho thấy việc chẹn thụ thể aldosterone kéo dài giúp cải thiện chức năng tâm trương nhưng không giúp tăng khả năng gắng sức, giảm triệu chứng cơ năng hoặc tăng chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân HFpEF [30,31].

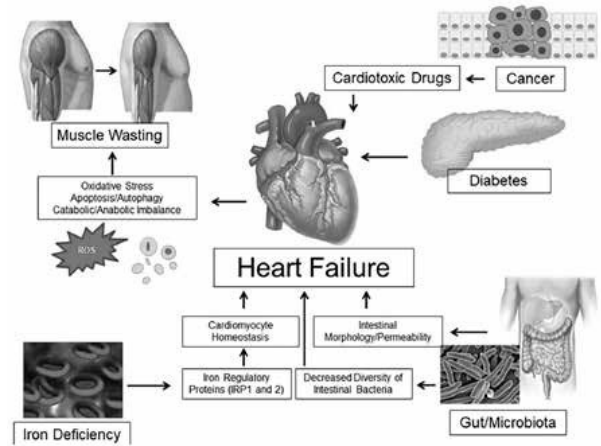
Trong thử nghiệm lâm sàng Ex-DHF-P, Nolte và cộng sự đã chỉ ra hiệu quả rõ rệt của hoạt động thể lực ở các bệnh nhân HFpEF: hoạt động thể lực giúp cải thiện thể chất, tình trạng cảm xúc, chất lượng cuộc sống, trạng thái tinh thần, giảm triệu chứng của trầm cảm ở các bệnh nhân HFpEF [32].

Bên cạnh việc thử áp dụng các nguyên lý điều trị ở các bệnh nhân HFrEF cho các bệnh nhân HFpEF, một số phương pháp điều trị bằng việc đặt dụng cụ cho tim cũng đang được nghiên cứu. Ví dụ, từ những quan sát trên thực tế là các bệnh nhân hẹp hai lá không được điều trị nếu có thông liên nhĩ đi kèm thì có thời gian sống lâu hơn (hội chứng Lutembacher), các nhà nghiên cứu đã thử nghiệm đặt dụng cụ tạo luồng thông trái - phải qua vách liên nhĩ làm giảm áp lực nhĩ trái ở các bệnh nhân HFpEF [32]. Thử nghiệm REDUCE LAP-HF đã cho thấy việc đặt dụng cụ tạo luồng thông trái - phải qua vách liên nhĩ (IASD) làm giảm áp lực mao mạch phổi bất khi nghỉ ngơi và khi gắng sức [33]. Các thử nghiệm điều trị HFpEF với các thuốc LCZ696 và SGLT2 cũng đang được tiến hành.

#### **Suy tim và các bệnh lý đi kèm:**

Khuyến cáo của ESC 2016 về chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn tính nhấn mạnh tầm quan trọng của các bệnh lý đi kèm trong suy tim [1], quản lý các bệnh đi kèm là một trong những chìa khóa để chăm sóc toàn diện bệnh nhân suy tim. Nhiều bệnh đi kèm tác động qua lại với suy tim và có thể làm hội chứng suy tim tiến triển (Hình 1). Đặc biệt, trong suy tim với phân số tổng máu bảo tồn HFpEF, tỷ lệ mắc các bệnh đi kèm thậm chí cao hơn so với suy tim phân số tổng máu giảm (HFrEF). Có nhiều lý do cần phải xem xét các bệnh đi kèm trong suy tim [1]: các bệnh đi kèm ảnh hưởng đến chiến lược chẩn đoán suy tim, làm nặng thêm triệu chứng và góp phần vào tỷ lệ nhập viện và tử vong của suy tim. Hơn nữa, các loại thuốc để điều trị bệnh đi kèm có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng suy tim (ví dụ: thuốc điều trị ung thư [35]). Mặt khác, việc điều trị các bệnh đi kèm có thể đem đến các phương pháp điều trị mới để làm giảm hội chứng suy tim (ví dụ: thiếu sắt [36] hoặc bệnh tiểu đường [37]). Các nghiên cứu đã cho thấy: thiếu sắt thường gặp trong suy tim [38], làm suy giảm khả năng gắng sức và

tăng tỷ lệ tử vong. Thử nghiệm FAIR HF đánh giá hiệu quả của việc sử dụng Ferric carboxymaltose đường tĩnh mạch ở bệnh nhân suy tim và thiếu sắt [39]. Trong nghiên cứu này, 459 bệnh nhân bị suy tim mạn tính và chức năng thất trái từ 40% trở xuống (đối với bệnh nhân NYHA II) hoặc 45% hoặc thấp hơn (đối với bệnh nhân NYHA III) và thiếu sắt (ferritin level <100 µg/l hoặc giữa 1900 và 299 µg/l, nếu độ bão hòa transferrin là < 20%), được tiêm 200 mg sắt tĩnh mạch (ferric carboxymaltose) hoặc nước muối (placebo). 24 h sau khi điều trị, bệnh nhân dùng ferric carboxymaltose đường tĩnh mạch có cải thiện triệu chứng, khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống so với giả dược. Những kết quả này đã được xác nhận và mở rộng trong thử nghiệm CONFIRM HF [36]: trong thử nghiệm này, lợi ích của ferric carboxymaltose (về phân độ NYHA, Patient Global Assessment - PGA, chất lượng cuộc sống và Fatigue score) kéo dài lên đến 52 tuần sau dùng thuốc, điều này nhấn mạnh tác động lâu dài của việc điều chỉnh thiếu sắt ở bệnh nhân suy tim. Cơ chế phân tử liên quan với tác dụng đáng ngạc nhiên này chưa được hiểu biết đầy đủ. Một nghiên cứu cơ bản thú vị của Haddad và các đồng nghiệp đã làm sáng tỏ các protein điều hòa sắt (IRP1 và 2), là protein chính điều hòa của cân bằng sắt nội bào ở tế bào cơ tim [40], điều chỉnh sự hồi phục dự trữ năng lượng của tim. Lưu ý rằng, mặc dù thiếu sắt làm tiên lượng ở bệnh nhân suy tim xấu đi, dữ liệu từ các thử nghiệm thuần tập chứng minh cải thiện tiên lượng của bệnh nhân suy tim bằng cách bổ sung sắt vẫn còn thiếu. Về vấn đề này, điều đáng nói là tỷ lệ tử vong không phải là tiêu chí chính trong thử nghiệm FAIR HF và CONFIRM HF. Thử nghiệm FAIR HF 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036462) hiện vẫn đang tuyển bệnh nhân, sẽ làm rõ bổ sung sắt tĩnh mạch bằng cách sử dụng ferric carboxymaltose có thể cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân suy tim thiếu sắt hay không.



Hình 1. Tâm quan trọng của các bệnh đi kèm trong sự tiến triển của suy tim: các bệnh đi kèm như thiếu sắt, bệnh tiểu đường, suy nhược, rối loạn của hệ vi sinh đường ruột.

Mất khối cơ và suy nhược là những biến chứng thường gặp của suy tim, đặc biệt là trong suy tim tiến triển [41]. Suy nhược cơ thể do tim được định nghĩa là tình trạng mất ít nhất 5% trọng lượng khô cơ thể, liên quan với suy tim tiến triển [42]. Điều đáng nói là tình trạng suy nhược không chỉ phổ biến trong suy tim, mà còn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, khả năng gắng sức, sức mạnh khối cơ và thậm chí cả chức năng tim/phân số tổng máu [43]. Mất khối cơ còn được gọi là teo cơ - sarcopenia, có thể xảy ra sớm hơn tình trạng suy nhược, không nhất thiết liên quan đến tình trạng sụt cân [41]. Mất khối cơ trong suy tim một phần do tình trạng dinh dưỡng không đầy đủ của bệnh nhân [42], gây ra do giảm sự thèm ăn và lượng thức ăn tiêu thụ. Bên cạnh đó, còn có các cơ chế phức tạp liên quan đến tình trạng suy nhược do tim như sự mất cân bằng đồng hóa/dị hóa, tăng thoái hóa protein, tăng quá trình chết theo chương trình cũng như tăng quá trình oxy hóa góp phần dẫn đến mất cân bằng chuyển hóa ở bệnh nhân suy tim [41,44,45]. Việc nhận thức được mạng lưới phức tạp về sự mất cân bằng trong suy nhược do tim giúp các nhà nghiên cứu đưa ra nhiều

phương pháp tiếp cận điều trị mới. Đầu tiên, luyện tập thể dục được chứng minh là có tầm quan trọng nổi bật để giảm triệu chứng và cải thiện tiên lượng của bệnh nhân suy tim [46 – 49]. Thêm vào đó, tập luyện thể dục được cho là dễ dàng thực hiện để ngăn ngừa và điều trị tình trạng suy ngược ở bệnh nhân suy tim [50]. Các phương pháp điều trị khác như bổ sung vi chất dinh dưỡng hoặc các chất đồng hóa như ghrelin đã được thử nghiệm trong các trường hợp suy nhược do suy tim với một số kết quả hứa hẹn [51,52].

### **Ung thư và bệnh tim mạch:**

Gần đây, ung thư được xem là một bệnh đi kèm qua trọng của suy tim, chủ yếu do độc tính trên tim của các thuốc điều trị ung thư [35]. Ung thư và suy tim là hai nguyên nhân chính gây tử vong ở các nước phương Tây. Sự phối hợp của cả hai bệnh lý này gây ra ảnh hưởng trầm trọng cả về thể chất và tinh thần của bệnh nhân. Mô hình một nhóm làm việc mới “Cardio-oncology” để nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân và tiến hành các nghiên cứu cơ bản, thử nghiệm lâm sàng về vấn đề quan trọng này là rất cần thiết. Hiện nay, các nghiên cứu lâm sàng thử nghiệm các tác nhân mới và đặc hiệu để ngăn ngừa độc tính trên tim trong điều trị ung thư vẫn còn chưa nhiều, mối tương quan phức tạp giữa hai vấn đề vẫn phải được giải mã. Về vấn đề này, Schäfer và đồng nghiệp gần đây đã xác định Ataxin-10 là một phần của các chất trung gian gây ra rối loạn chức năng chuyển hóa ở tim trong ung thư [53]. Ataxin do đó có thể là một mục tiêu đầy hứa hẹn cho các lựa chọn điều trị mới của cả ung thư và suy tim.

### **Tim và ruột: hệ vi khuẩn đường ruột và suy tim:**

Sung huyết đường ruột đã được công nhận là một vấn đề quan trọng trong suy tim, liên quan giữa tình trạng mất cảm giác ngon miệng, suy mòn và nhiễm trùng đến suy tim mạn tính [54]. Suy tim làm thay đổi đáng kể hình thái ruột, tính thấm và sự hấp thu [55]. Sự tăng cường các anti - lipopolysaccharide

IgA ở bệnh nhân suy tim nhấn mạnh vai trò của hệ vi sinh đường ruột trong bệnh sinh của suy tim [56]. Các nhà khoa học khác đã nghiên cứu vai trò của hệ vi khuẩn đường ruột trong suy tim và phát hiện ra tình trạng giảm sút sự đa dạng của hệ vi khuẩn đường ruột cũng như thay đổi các nhóm vi khuẩn đường ruột chính ở bệnh nhân suy tim so với nhóm chứng khỏe mạnh [58, 59–61]. Vai trò của sự thay đổi hệ vi sinh đường ruột trong suy tim cần được đánh giá trong các nghiên cứu sâu hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu lâm vực này trong suy tim có khả năng đem lại phương pháp điều trị mới trong tương lai.

### **Can thiệp điều trị hở van hai lá qua da: MitraClip và suy tim:**

Hở hai lá là một vấn đề thường gặp ở bệnh nhân suy tim. Hở hai lá có thể làm trầm trọng thêm tình trạng lâm sàng hoặc thậm chí khởi phát các triệu chứng suy tim. Cần có những nỗ lực hơn nữa để giải quyết vấn đề này trong bệnh cảnh suy tim.

Với các bệnh nhân hở hai lá có triệu chứng có thể phẫu thuật, phẫu thuật van hai lá vẫn là lựa chọn số một [62]. Tuy nhiên, đối với nhiều bệnh nhân lớn tuổi, những bệnh nhân bị suy thất trái nặng hoặc có các bệnh kèm theo, phẫu thuật van hai lá không phải là lựa chọn hàng đầu trong điều trị [63]. Theo nghiên cứu Euro Heart Survey, có tới 50% bệnh nhân hở hai lá có triệu chứng nhập viện với tình trạng hở hai lá nặng không được chuyển đi phẫu thuật [64]. Ở những bệnh nhân này, hở hai lá chức năng thường xảy ra do hậu quả của tái cấu trúc thất trái. Những bệnh nhân này có tiên lượng tồi hơn, tăng mức độ nặng của hở hai lá liên quan với kết cục xấu hơn [62, 63, 65]. Ở những bệnh nhân này, hy vọng điều trị được trông đợi vào kỹ thuật sửa van qua đường ống thông để thay thế cho các kỹ thuật phẫu thuật sửa hoặc thay van hai lá phức tạp. Kỹ thuật được áp dụng rộng rãi nhất là thủ thuật MitraClip (Abbott Vascular, Ca, USA). Đây là thủ thuật kẹp sửa van hai lá qua đường ống thông. Cho đến nay, hơn 50.000

thủ thuật đã được thực hiện [66]. Các nghiên cứu ở đã góp phần vào việc đưa MitraClip trở thành một lựa chọn điều trị có giá trị cho bệnh nhân suy tim như nghiên cứu của Franzen và cộng sự chứng minh rằng thủ thuật MitraClip® làm giảm hở hai lá cơ năng ở bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối và rối loạn chức năng tâm thu thất trái nặng [67]. Bên cạnh đó, thủ thuật MitraClip còn làm giảm thể tích thất trái và giảm đáng kể triệu chứng suy tim. Nghiên cứu can thiệp van hai lá qua đường ống thông TRAMI đã chứng minh rằng ở các bệnh nhân bị suy giảm chức năng tâm thu thất trái và hở hai lá cơ năng nặng được can thiệp MitraClip, sau 1 năm giúp cải thiện một hoặc hơn phân độ NYHA [68,69]. Việc MitraClip có giúp cải thiện tỷ lệ tử vong và nhập viện ở bệnh nhân suy tim hay không thì còn chưa rõ ràng. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy can thiệp MitraClip không giúp cải thiện tỷ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm [70]. Hiệu quả của MitraClip so sánh với điều trị nội khoa tối ưu trong tiên lượng và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim có hở hai lá nặng đang được kiểm nghiệm trong một vài thử nghiệm tiến cứu, ví dụ thử nghiệm RESHAPE – HF2, đánh giá tử vong do tim mạch và biến cố gộp tử vong do tim mạch, tái nhập viện vì suy tim. Một biện pháp mới khác là thay van hai lá xâm lấn tối thiểu qua đường động mạch quay, được phát minh bởi Lutter và cộng sự, kết quả ban đầu đầy hứa hẹn cho thấy tính khả thi và sự an toàn của quy trình này, thực sự có thể tiến hành qua da [71].

#### **Các thiết bị hỗ trợ trong điều trị suy tim:**

Thiết bị hỗ trợ đã trở thành một phần quan trọng của trong điều trị suy tim [72]. Phương pháp điều trị tái đồng bộ tim (CRT) đã được phát triển và có lợi ích cho bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu CARE-HF đã chứng minh rằng liệu pháp tái đồng bộ tim không chỉ cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim có phân số tổng máu giảm với block nhánh trái (LBBB) mà còn cải

thiện tỷ lệ tử vong. Thử nghiệm MADIT CRT đã chứng minh rằng CRT kết hợp với máy phá rung tim (ICD) có thể giúp ngăn ngừa các biến cố liên quan đến suy tim ở những bệnh nhân này so với chỉ cấy máy ICD đơn độc [74]. Đáng chú ý, chỉ những bệnh nhân có phân số tổng máu thất trái giảm và LBBB là được hưởng lợi từ CRT [75]. Cùng với các công trình nghiên cứu khác, các nghiên cứu mang tính bước ngoặt này đã thiết lập nên chỉ định CRT thường quy ở những bệnh nhân được chọn lọc tốt [1].

Điều hòa cơ bóp tim (Cardiac contractility modulation - CCM) là một liệu pháp điều trị suy tim mới dựa trên thiết bị giống như máy tạo nhịp tim nhằm tăng cường khả năng co bóp của tim bằng các tín hiệu điện không kích thích khi suy tim kháng trị [76]. Trong một nghiên cứu gần đây của Hasenfuss và cộng sự, CCM đã được chứng minh là cải thiện khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa tái nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân suy tim phân số tổng máu giảm [77]. Mặc dù cần nhiều bằng chứng hơn về vai trò của CCM trong thực hành điều trị suy tim hàng ngày, thiết bị này có thể mở ra một tiếp cận mới trong cải thiện chất lượng cuộc sống hoặc thậm chí tiên lượng bệnh nhân suy tim.

Các thiết bị hỗ trợ tâm thất (VAD) đã được chứng minh giúp cải thiện tiên lượng bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối [78]. Các thiết bị hỗ trợ tâm thất trái đã được chứng minh là một biện pháp cứu nôi thành công trong khi chờ ghép tim cũng như đích điều trị cho bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối [79].

#### **Chăm sóc và giáo dục bệnh nhân suy tim:**

Suy tim với những biểu hiện lâm sàng phức tạp đòi hỏi sự phối hợp chăm sóc liên ngành. Do đó, cần thúc đẩy thiết lập chương trình chăm sóc bệnh nhân suy tim cả trong và ngoài bệnh viện. Ví dụ, tăng cường điều trị để ngăn ngừa bệnh nhân suy tim nhập viện hoặc tái nhập viện và bệnh viện đa khoa

luôn cần có đầy đủ khả năng chăm sóc bệnh nhân suy tim "giai đoạn cuối", bao gồm ghép tim và thiết bị hỗ trợ tâm thất.

Cần có các chương trình giáo dục cho bệnh nhân suy tim theo đề xuất của ESC [83]. Chương trình này tập trung vào các chuyên gia tim mạch chuyên

về chăm sóc suy tim, nâng cao chất lượng điều trị theo guidelines, có các chương trình tư vấn và giáo dục bệnh nhân suy tim, quản lý bệnh nhân sau khi ra viện, phục hồi chức năng tim mạch, hướng dẫn bệnh nhân tự chăm sóc, quản lý theo dõi bệnh nhân tại nhà.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGFC, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2220
2. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN (1997) MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11514–11519
3. Kempf T, Wollert KC (2009) Growth-differentiation factor-15 in heart failure. *Heart Fail Clin* 5:537–547. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2009.04.006>
4. Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, Eggers KM, Lind L, Lindahl B, Wollert KC, Siegbahn A (2013) GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One* 8:e78797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078797>
5. Wollert KC, Kempf T (2012) GDF-15 in heart failure: providing insight into end-organ dysfunction and its recovery? *Eur J Heart Fail* 14:1191–1193. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs158>
6. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkenstein JD, Niessen HW, Drexler H, Wollert KC (2006) The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 98:351–360. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>
7. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC (2007) Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 53:284–291. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076828>
8. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC (2011) GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med* 17:581–588. <https://doi.org/10.1038/nm.2354>
9. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Rempis A, Giannitsis E, Katus HA, Frey N

- (2008) Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 1:43–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172>
10. Roderburg C, Benz F, Cardenas DV, Lutz M, Hippe HJ, Luedde T, Trautwein C, Frey N, Koch A, Tacke F, Luedde M (2015) Persistently elevated osteopontin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Crit Care* 19:271. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0988-4>
11. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach I, Dungen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Stough WG, Pieske BM (2015) Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 17:214–223. <https://doi.org/10.1002/ejhf.203>
12. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Lehrke S, Wiegand U, Tolg R, Weidtmann B, Hartmann F, Richardt G, Katus HA (2001) Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 104:630–635
13. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146–150. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207163270302>
14. Frankenstein L, Rempis A, Giannitsis E, Frankenstein J, Hess G, Zdunek D, Doesch A, Zugck C, Katus HA (2011) Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 100:633–640. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0285-4>
15. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JAC, de Lemos JA, Bertoni A, deFilippi CR (2017) High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 135:1494–1505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025505>
16. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Kohler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjaer H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenström A, Bolognesi M, Bellazzi R, Morner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B (2015) Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 36:1123–1135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>
17. Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frese K, Lai A, Nietsch R, Scheiner C, Mester S, Bordalo DM, Amr A, Dietrich C, Pils D, Siede D, Hund H, Bauer A, Holzer DB, Ruhparwar A, Mueller-Hennessen M, Weichenhan D, Plass C, Weis T, Backs J, Wuerstle M, Keller A, Katus HA, Posch AE (2017) Epigenome-Wide Association Study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation* 136:1528–1544. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355>
18. Pang L, Hu J, Zhang G, Li X, Zhang X, Yu F, Lan Y, Xu J, Pang B, Han D, Xiao Y, Li X (2016) Dysregulated long intergenic non-coding RNA modules contribute to heart failure. *Oncotarget* 7:59676–59690. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10834>

19. McMurray JJ (2015) Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 36:3467–3470. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv565>.
20. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost- Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S (2010) Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 376:886–894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)
21. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Schwab SA, Phillip SA, West- enfeld R, Maier LS, Stoerk S, Weber K, Koch A, Bauersachs J, Group D-Hs (2017) P6168 Digoxin serum concentrations affecting patient safety and potential outcome in patients with HFrEF-analyses of the ongoing DIGIT-HF-trial. *Eur Heart J* 38(suppl\_1):P6168
22. Digitalis Investigation G (1997) The effect of digoxin on mortal- ity and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525–533. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>.
23. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL (2006) Predictors of mortality and hospitalization in women with heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Ther* 13:325–331.
24. Tschope C, Birner C, Bohm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, Maier L, Stork S, Kherad B, Laufs U (2018) Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strate- gies: expert opinion on the behalf of the Nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 107:1–19. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1170-6>.
25. Ferrari R, Bohm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L (2015) Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 17:665–671. <https://doi.org/10.1002/ejhf.304>.
26. Bohm M, Perez AC, Jhund PS, Reil JC, Komajda M, Zile MR, McKelvie RS, Anand IS, Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Committees IP, Investigators (2014) Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 16:778–787. <https://doi.org/10.1002/ejhf.8>.
27. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Baba- lis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD. Investigators S (2009) Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricu- lar ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 53:2150–2158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046>.
28. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschope C (2008) Role of left ventricular stiff- ness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 117:2051–2060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886>.
29. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss HP, Tschope C (2011) Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 4:44–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451>.
30. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Col- antonio C, Kamke W, Duvinage A,



Stahrenberg R, Durstewitz K, Loffler M, Dungen HD, Tschope C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B, Aldo DHFI (2013) Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 309:781–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>.

31. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, Investigators T (2014) Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>

32. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F (2015) Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 22:582–593. <https://doi.org/10.1177/2047487314526071>

33. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, Cleland JG, Leon M, Kaye DM, Investigators RL-Hs (2016) A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 387:1298–1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00704-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00704-2)

34. Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F (2014) Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 16:796–801. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1111>

35. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Group ESCSD (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

36. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Lev- esque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, Investigators C-H (2015) Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 36:657–668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>

37. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE (2016) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 374:1094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>

38. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD (2015) Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 12:659–669. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.109>.

38. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD (2015) Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 12:659–669. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.109>.

39. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, Investigators F-HT (2009) Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 361:2436–2448.
40. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Rebol MR, Heineke J, Flogel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf T (2017) Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 38:362–372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>.
41. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD (2017) Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 14:323–341. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.51>
42. Saitoh M, Dos Santos MR, Ebner N, Emami A, Konishi M, Ishida J, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S (2016) Nutritional status and its effects on muscle wasting in patients with chronic heart failure: insights from studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Wien Klin Wochenschr* 128:497–504. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1112-8>
43. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S (2013) Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 34:512–519. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381>
44. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J (2011) Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300:H1973–H1982. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00200.2011>
45. von Haehling S, Doehner W, Anker SD (2007) Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 73:298–309. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.08.018>
46. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G (1998) Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98:2709–2715
47. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G (2000) Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 283:3095–3101
48. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G (2000) Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral l-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 35:706–713
49. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 25:1239–1249. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00568-B](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00568-B)
50. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, Erbs S, Mangner N, Lenk K, Hambrecht R, Schuler G, Adams V (2012) Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of

patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study. *Circulation* 125:2716–2727. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047381>

51. Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD, Clark AL, Cleland JG (2005) The effect of micro-nutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 26:2238–2244. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi442>

52. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K (2004) Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 110:3674–3679. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000149746.62908.BB>

53. Schafer M, Oeing CU, Rohm M, Baysal-Temel E, Lehmann LH, Bauer R, Volz HC, Boutros M, Sohn D, Sticht C, Gretz N, Eichelbaum K, Werner T, Hirt MN, Eschenhagen T, Muller-Decker K, Strobel O, Hackert T, Krijgsveld J, Katus HA, Berriel Diaz M, Backs J, Herzig S (2016) Ataxin-10 is part of a cachexokine cocktail triggering cardiac metabolic dysfunction in cancer cachexia. *Mol Metab* 5:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.11.004>

54. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murin J, Anker SD, Sandek A (2016) Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J* 37:1684–1691. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw008>

55. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD (2007) Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50:1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.016>

56. Sandek A, Anker SD, von Haehling S (2009) The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab* 10:22–28

57. Guerrero R, Margulis L, Berlanga M (2013) Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. *Int Microbiol* 16:133–143. <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.188>

58. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Ruhlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, Lieb W, Franke A, Ott SJ, Frey N (2017) Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail* 4:282–290. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12155>

59. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, Bao M, Wu S, Li L, Geng B, Zhou X, Zhang J, Cai J (2018) Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep* 8:635. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>

60. Kitai T, Tang WHW (2018) Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure. *Clin Sci (Lond)* 132:85–91. <https://doi.org/10.1042/CS20171090>

61. Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, Broch K, Awoyemi A, Storm-Larsen C, Ueland T, Yndestad A, Hov JR, Troseid M (2018) Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *J Am Coll Cardiol* 71:1184–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.057>

62. De Bonis M, Maisano F, La Canna G, Alfieri O (2011) Treatment and management of mitral regurgitation.

Nat Rev Cardiol 9:133–146. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.169>.

63. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schafer U, Schillinger W, Wunderlich N, German Society of Cardiology Working Group on Interventional Cardiology Focus Group on Interventional Mitral Valve T (2014) Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* 103:85–96. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0614-x>

64. Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A (2007) What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 28:1358–1365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>

65. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ (2001) Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 103:1759–1764

66. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Bohm M, Borger MA, Laufs U (2018) Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12287>

67. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schluter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ, Neuss M, Rudolph V, Surder D, Grunenfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A (2011) MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 13:569–576. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr029>

68. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Mollmann H, Hehrlein C, Ouarak T, Senges J, Meinertz T, German Transcatheter Mitral Valve Interventions (2012) MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 14:1050–1055. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs079>.

69. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, von Bardeleben RS, Boekstegers P, Ouarrak T, Zahn R, Ince H, Senges J, Katus HA, Bekeredjian R (2018) Safety and efficacy of MitraClip therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 20:598–608. <https://doi.org/10.1002/ejhf.910>

70. Schau T, Isotani A, Neuss M, Schopp M, Seifert M, Hopfner C, Burkhoff D, Butter C (2016) Long-term survival after MitraClip(R) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: a comparison among survivals predicted by heart failure models. *J Cardiol* 67:287–294. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.015>

71. Lutter G, Pokorny S, Frank D, Cremer J, Lozonschi L (2013) Transapical mitral valve implantation: the Lutter valve. *Heart Lung Vessel* 5:201–206

72. Afari ME, Syed W, Tsao L (2018) Implantable devices for heart failure monitoring and therapy. *Heart Fail Rev*. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9687-y>

73. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539–1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>

74. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg

- H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Investigators M-CT (2009) Cardiac - resynchronization therapy for the prevention of heart - failure events. *N Engl J Med* 361:1329–1338. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>.
75. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, Shinn T, Solomon S, Steinberg JS, Wilber D, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Klein H, Committee M-CE (2011) Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 124:1527–1536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.110.014324>
76. Abraham WT, Smith SA (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 10:98–110. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.178>
77. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegand P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelmann F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhardt D, Hasenfuss G (2018) A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
78. Gustafsson F, Rogers JG (2017) Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 19:595–602. <https://doi.org/10.1002/ejhf.779>
79. Schmid C, Tjan TD, Eitz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, Rothenburger M, Drees G, Scheld HH (2005) First clinical experience with the InCor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transpl* 24:1188–1194. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.08.024>
80. Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R, Beyersdorf F, Güder G, Gummert J, Katus HA, Kindermann I, Pauschinger M, Perings S, Raake PWJ, Störk S, von Scheidt W, Welz S, Böhm M (2016) 2016 Empfehlung Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten (“Heart Failure Units”, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 10:222.
81. Tschierschke R, Katus HA, Raake PWJ (2013) First “Advanced Heart Failure Unit” at the Heart Centre of the University hospital Heidelberg; example for integrated care structures for optimized treatment of terminal heart failure. *Dtsch med Wochenschr* 138:603–607
82. Frey N, Albrecht A, Bauersachs J, Hasenfuss G, Laufs U, Luchner A, Pauschinger M, Raake P, Sack S, von Scheidt W, Schulze C, Smetak N, Subin B, Herzinsuffizienz DTFC (2018) Curriculum Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 12:56–67
83. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, Anker SD (2014) Heart failure association of the European society of cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 16:151–162. <https://doi.org/10.1002/ejhf.41>