

Kronik Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktörler

Tolga ÇİMEN, Ahmet TEMİZHAN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kalp yetersizliği miyokardiyal kayıp veya disfonksiyon ile gelişen ventriküler dilatasyon ve/veya hipertrofinin eşlik ettiği kardiyak disfonksiyon durumudur. Birincil tanı olmaktan ziyade çok ayrı etyolojileri olabilen, farklı klinik alt tipleri olan bir sendromun adıdır. Kardiyak disfonksiyonun her zaman klinik belirtileri olmayabilir ve aslında çoğu kardiyak disfonksiyonlu hasta kalp yetersizliği kliniği gelişmeden hayatlarını sürdürebilmektedir. Pompa yetersizliğinin progresyonu vücutta nörohumoral yanıtı neden olur. Vücutta artan volüm tutulumu pulmoner ve sistemik venöz konjesyon semptomlarını geliştirmektedir. Volüm fazlalığı durumu ile birlikte kalp yetersizliğinin ileri evrelerinde gelişen periferik hipooksijenasyonun semptomlarının ana kaynağıdır. Hastaların klinik semptomlarının ciddiyeti doğrudan hastanın kardiyak disfonksiyonunun şiddeti ile korele olmamaktadır. Kimi zaman sol ventrikül sistolik fonksiyonları normale yakın hastalar ileri derecede semptomatik bir biçimde karşımıza çıkabilirken kimi zaman da ventrikül fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastaların minimal semptomlarla yaşamlarını sürdürdükleri sık görülen bir durumdur.

Kalp yetersizliği ilerleyici bir hastalıktır ve bugün hastalığın ilerlemesini engellemek ve gelişimini önlemek için elimizde girişimsel ve medikal çeşitli tedavi imkanları bulunmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin blokajını sağlayan ilaçlar, beta blokerler, kardiyak resenkronizasyon tedavisi bugün ventriküler ters remodelingi yavaşlatan hatta bir miktar geriye çevirebilen tedavi yöntemlerimizdir. Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen kalp yetersizliğinin mortalitesi halen çok yüksektir ve safra kesesi, uterus, meme, prostat kanserlerinden daha yüksek mortaliteye sahiptir.¹ Hastaların mortalitesini ve morbiditesini etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi, bunların klinik kararlardaki yeri çok tartışılan bir konudur. Bugün laboratuvar ve klinik olarak prognoz göstergesi olan birçok faktör literatürde yer bulmaktadır.

Cinsiyetin kalp yetersizliği prognozu üzerine etkisi tartışmalı bir durumdur ama genel olarak kadınlarda kalp yetersizliği erkekler göre daha iyi prognozludur.² Yapılan bir meta analizde kalp yetersizlikli kadınların yaşam beklentisinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.³ Buna rağmen kadın hastalar benzer kardiyak disfonksiyon

oranlarına rağmen erkekler göre daha kötü fonksiyonel kapasiteye sahip olmaktadır.

Siyah ırka mensup olmak bazı çalışmalara göre daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili çıkmıştır. Siyahlarda kalp yetersizliği semptomlarının daha erken yaşta ortaya çıktığı ve daha kötü sol ventrikül disfonksiyonu ve fonksiyonel kapasite ile başladığı düşünülmektedir.⁴

Yaş kalp yetersizliği açısından en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Yaş arttıkça kalp yetersizliği insidansı artmaktadır ama kalp yetersizliği semptomları yaşlılığın doğal sürecine bağlanabildiği için tanı almaları gecikmektedir.⁵ Yaşlı hastalar hastaneye daha sık ve daha uzun süre yatış riski altındadırlar.⁶ Altta yatan patofizyoloji daha karmaşıktır ve diyastolik disfonksiyon, arteriyel sertlik, beta adrenerjik uyanılara azalmış yanıt, endotelial disfonksiyon ve eşlik eden hastalıkların katkıları gibi birçok bileşeni vardır.⁷ CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Mortality and Morbidity) çalışması 7599 kronik kalp yetersizliği hastasında kandesartan'ın plasebo ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmadır. Hastaların 3169'ünü 70 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır. Ortalama 37.7 aylık takip süresi sonrası yapılan analizlerde kalp yetersizliği nedeni hospitalizasyon en genç grupta %24 en yaşlı grupta %46, mortalite oranları ise sırasıyla %13'e %42 olarak belirlenmiştir. Ayrıca tedaviden ileri yaştaki hastaların daha çok yararlandığı gösterilmiştir.⁸

Birçok çalışma ve epidemiyolojik araştırmalarda iskemik kalp yetersizliği etyolojisinin daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarının daha genç yaşta olması ve bu hasta grubunda kadın cinsiyet hâkimiyeti görülmesi olabilir.³ Dev hücreli miyokardit, postpartum kardiyomyopati gibi bazı spesifik hastalıklar ise fulminan seyrederek, kısa dönem mortalitesi tedaviye rağmen çok yüksektir ve acil transplantasyon endikasyonu doğurabilirler.

Kalp yetersizliği renin-anjiyotensin-aldosteron, adrenerjik, inflamatuvar sistem gibi birçok sistemin aktive olduğu bir durum olduğundan çok çeşitli biyokimyasal değerlerde değişme meydana getirir. Plazma norepinefrin, renin, arjinin vazopressin, aldosteron, atrial ve beyin natriüretik peptid (ANP ve BNP), endotellin-1, tümör

nekroz faktör (TNF), C reaktif protein(CRP), sedimantasyon hızı başlıca kötü prognostik biyobelirteçlerdir. Oksidatif stresin göstergesi olan okside LDL ve serum ürik asit düzeyleri kötüleşen klinik durumun ve daha kısa yaşam beklentisinin habercileridir. Yüksek tropinin değerleri iskemik hastalarda olduğu kadar iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında da kötü kardiyak olayları öngördürür.

Natriüretik peptidlerin biyobelirteçlerin arasında hem tanısal olarak hem de prognostik olarak ayrı bir önemi vardır. Serum BNP (beyin natriüretik peptid) düzeylerinin 400 pg/ml'den, NT-proBNP (N-terminal pro beyin natriüretik peptid) düzeylerinin de 2000 pg/ml'den yüksek olması büyük olasılıkla kalp yetersizliği tanısını gösterir. Sol ventrikül hipertrofisi, taşikardiler, sağ ventrikül yüklenmesi, iskemi, hipoksemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, siroz, sepsis ve obezite kalp yetersizliği dışında BNP yüksekliği yapan durumlar olarak sayılabilir. Yeni natriüretik peptid formlarından mid-regional pro-atrial natriüretik peptid (MR-pro-ANP) NT-proBNP'nin prognostik değerini daha da genişleterek obezite, hafif kalp yetersizliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kullanımına olanak sağlamaktadır.⁹ Natriüretik peptidlerin tedavinin yönlendirilmesi ve hastaların taburculuğunu planlamadaki yeri tartışılan bir konudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokerler ve diüretiklerin doz ayarlanmasında kullanımı ile ilgili kanıtlar çalışmalarda ortaya konulmasına rağmen bu konu ile ilgili büyük çalışmalar halen sürmektedir.^{10,11}

Hiperürisemi kalp yetersizliğinde sıklıkla görülen katabolik durumun bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır. Esas olarak ksantin oksidaz aktivasyonu ve katabolik duruma bağlı artmış substrat oluşumu nedeniyle gelişir.^{12,13} Ek olarak kalp yetersizliğinde periferel dolaşımın bozulması da hiperürisemi nedenleri arasındadır. Yüksek ürik asit düzeyleri kötü prognostiktir ama ksantin oksidaz inhibitörlerinin klinik faydasının olmadığı ortaya konulmuştur.^{14,15}

Anemi de kalp yetersizliğinde bağımsız kötü prognostik göstergedir. Çalışmalarda anemi prevalansı %4 ile %50 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir.¹⁶ Genel olarak anemi prevalansı özellikle ileri dönem kalp yetersizliği hastalarında yüksektir. Anemi kalp yetersizliğinin ciddiyetini de artırmaktadır. Buna rağmen aneminin azalmış yaşam beklentisinin bir nedeni mi olduğu yoksa sadece ilerlemiş hastalığın bir göstergesi mi olduğu net olarak söylenememektedir. The Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) çalışmasında çalışmaya katılan hastaların yaklaşık %28'inde izlemde yeni anemi gelişti ve çok değişkenli analizlerde >3 g/dl hemoglobin düşüşü yaşayan hastalarda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir.¹⁷ Kalp yetersizliğinde aneminin etyolojisi multifaktöriyeldir. Eritropoietin reseptörlerinin azalmış sensitivitesi, hematopoez inhibitörlerinin artması, demir eksikliğinin veya kullanım bozukluğunun gelişmesi, malnutrisyon, hipervolemik, inflamasyon, kardiyorenal sendrom olası nedenler arasındadır. Eritrosit transfüzyonları, eritropoi-

etin analoglarının kullanılması, intravenöz demir tedavide denenen yaklaşımlardır. Transfüzyon yaklaşımı genel olarak hematokrit %30'un altına indiğinde düşünülmele beraber bu tedavinin kanıt düzeyi uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu sebeple stabil kalp yetersizlikli hastalarda transfüzyon önerilmez. Randomize çift kör bir çalışmada intravenöz demir tedavisinin, fonksiyonel kapasitesi sınıf II-III hastaların semptomlarında anlamlı azalma sağladığı gösterildi.¹⁸ Eritropoietin tedavisinin hafif anemili kalp yetersizlikli hastalarda faydasını gösteren ufak çalışmalar olmasına rağmen tromboembolik komplikasyonlar bu tedavinin korkulan bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁶

Düşük kolesterol, anemi, artmış ürik asit düzeyleri, insülin direnci ve kaşeksi gibi birçok durumun altındaki temel olayın subklinik inflamasyon olduğu düşünülmektedir.^{15,19} İnflamasyonu gösteren sedimentasyon, CRP, TNF (Tümör nekrozu faktörü), IL-6 (interlökin -6) vs. gibi herhangi bir biyobelirteç yüksekliğinin kalp yetersizliğinde kötü prognostik gösterge olduğu söylenebilir.^{20,21} Kalp yetersizliğinde gelişen bu inflamatuvar yanıtın nedeninin bozulmuş intestinal bariyere bağlı devamlı endotoksinlerin vasküler sisteme geçmesi ile oluştuğu öne sürülmüştür.²² Endotoksin-lipoprotein hipotezi denilen bu durum kalp yetersizliğinde görülen kronik inflamasyonu açıklar görünmektedir.^{23,24}

Böbrek fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü sonlanımla doğrudan ilişkilidir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda daha sıklıkla karşılaşılmakla beraber stabil durumdaki kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %50'sinde de çeşitli derecede böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu tedavideki önemli ajanların kullanılmamasına veya ilaç direnci oluşmasına neden olarak mortalite - morbidite artışına sebep olur. Yapılan bir meta analizde böbrek fonksiyon bozukluğunun %50 rölatif risk artışına neden olduğu bildirilmiştir.²⁵ Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality an Efficacy çalışmasında ileri kalp yetersizliği olan hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonu ve kötü fonksiyonel kapasiteye göre bozuk böbrek fonksiyon testlerinin daha güçlü mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir.²⁶ Genel olarak ileri evre kalp yetersizliğinde gördüğümüz böbrek fonksiyonlarında bozulma durumu kardiyorenal sendrom olarak adlandırılmaktadır. Bazı yazarlar tarafından renokardiyak sendrom terimi kronik böbrek yetersizliği zemininde artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi tarif etmek için kullanılmaktadır. Kardiyak ve renal sistemlerin bu iki yönlü durumu her ne şekilde olursa olsun kötü prognostiktir ve hastane içi mortalitede önemli artışlar yaratmaktadır.

Hiponatremi kalp yetersizlikli hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir elektrolit bozukluğudur. Özellikle kalp yetersizlikli toplumda dilüsyonel olarak hipervolemik tablolarda görülse de tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı yaygın olan bu hasta popülasyonunda övolemik ve hipovolemik hasta gruplarında da karşımıza çıkabilmektedir. Prognozun major göstergelerinden biridir ve tedavisinde

vazopressin antagonistlerinin kullanılması etkili olabilmektedir.^{27,28} Kısa dönemdeki semptomatik faydalarına rağmen serum sodyum düzeylerinin tolvaptan ile normalizasyonunun uzun dönemde mortaliteye katkısı ve hospitalizasyonu azaltıcı etkisi olmadığı EVEREST çalışmasında ortaya konmuştur.²⁹⁻³¹

Kaşeksi kalp yetersizlikli hastaların %8-12 sinde görülmektedir. Kötü sonlanım ile ilişkilidir ve yeterli tedavi bulunmamaktadır.³² Bu konuda yapılan ilk prospektif çalışmada %16'sı kaşektik olan 171 kalp yetersizliği hastası 18 ay boyunca takip edilmiş ve kaşektik hasta grubunda %50'ye %17 gibi önemli mortalite artışı olduğu görülmüştür.³³ Bu çalışma verileri daha sonra yapılan SOLVD (Studies of left ventricular dysfunction) tedavi veritabanının 3 yıllık takiplerinde doğrulanmış ve %6'dan fazla kilo kaybı gelişmesinin yaş, cinsiyet, fonksiyonel kapasite, ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi yerleşik prediktöre göre daha güçlü mortalite göstergesi olduğu bildirilmiştir.³⁴

Obezite ise yaygın kanının aksine kalp yetersizliği ile ters epidemiyoloji göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek beden kitle indeksi ve kolesterol değerlerinin daha iyi yaşam beklentisi sağladığı gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili en büyük veri tabanı CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasında ortaya konmuştur. Vücut kütle indeksi 30-34.9 kg/m² arasında olan hastalarda en düşük mortalite oranları görülmüştür.³⁵ Obezite paradoksu olarak taktim edilen bu durumun mekanizması net ortaya koyulmasa da kalp yetersizliğinde endotoksin absorpsiyonunun artması ile gelişen inflamatuvar yanıtın oluşturduğu hiperkatabolik durumun bu hastaları daha az etkilemesi ve obeziteye bağlı erken dispne gelişmesi sayesinde erken tanı ve tedavi uygulanması öne sürülen mekanizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Kolesterol ile ilgilide benzer veriler vardır. Her mmol/l'lik kolesterol artışının yaşam beklentisinde %25 artış sağladığı bildirilmiştir.³⁶ Bu verilere ters olarak statin tedavisinin epide-

Tablo 1: Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktörler

Demografik Özellikler

Cinsiyet
İrk
Yaş

Komorbiditeler

Diyabet ve insülin direnci
Sistemik hipertansiyon
Pulmoner hipertansiyon
Uyku apnesi, Depresyon
Obezite ve Kaşeksi
Renal yetersizlik
Karaciğer fonksiyon bozuklukları
KOAHA

Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

KAHA
İdyopatik Dilate KMP
Kapak hastalıkları
Miyokardit
Hipertrofik KMP
Alkol
Antrasiklinler
Amiloid
Hemakromatozis

Metabolik faktörler

Hiponatremi
Tiroid disfonksiyonu
Anemi
Asidoz, alkaloz
Hiperürisemi

Biyobelirteçler

NE, PRA, AVP, aldosteron
ANP, BNP, endotelin-1
TNF, IL-1, IL-6, IL-10, CRP, ESR
Troponin, hematokrit

Klinik değerlendirme ve skollama sistemleri

Hipotansiyon
NYHA sınıfı
Senkop
Anjina
Önceki hospitalizasyonlar
Seattle Heart Failure Model
Heart Failure Survival Score

Hemodinamik bulgular

LVEF
RVEF
PAP
PCWP
CI
PAP-PCWP
Egzersiz hemodinamileri

Egzersiz testleri

Metabolik değerlendirme
Kan basıncı yanıtı
Kalp hızı yanıtı
6 dakika yürüme testi
Pik Vo₂
VE/Vco₂
Oksijen uptake eğimi

EKG

Atriyal fibrilasyon
Voltaj
QRS genişliği
QT intervalı
Sinyal ortalama EKG (T dalga alternansı)
Kalp hızı değişkenliği

ANP = atriyal natriüretik peptid; AVP = arjinin vazopressin; BNP = beyin natriüretik peptid; KAHA = koroner arter hastalığı; CI = kardiyak indeks; KOAHA = kronik obstrüktif akciğer hastalığı; CRP = C-reaktif protein; ESR = eritrosit sedimentasyon hızı; LVEF = sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; NE = norepinefrin; NYHA = New York Heart Association; PAP = pulmoner arter basıncı; PCWP = pulmoner kapiller kama basıncı; PRA = plazma renin aktivitesi; RVEF = sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; TNF = tümör nekroz faktör, IL = interlökin.

miyolojik ve retrospektif çalışmalarda daha iyi prognoz sağladığı bilinmektedir. Bu durum statinlerin pleotropik etkilerine bağlansa da >10000 hastanın katılımıyla olan CORONA ve GISSI-HF çalışmalarında kalp yetersizliği hastalarında lipit düşürücü tedavilerin faydasının müphem olduğu gösterilmiştir.^{37,38}

Fonksiyonel kapasite NYHA (New York Heart Association) sistemi ile derecelendirilir ve değerlendirilmede genel olarak hastanın kendi algısı daha ön planda olmaktadır. NYHA her ne kadar subjektif bir veride olsa yerleşik önemli bir mortalite prediktörüdür. Genel olarak her sınıf için mortalite 2 kat artmaktadır ve fonksiyonel kapasitesi I olan gruba göre IV olan grupta 8 kat mortalite artışı söz konusu olmaktadır. SUPPORT, FRAMINGHAM, IMPROVEMENT gibi büyük çalışmalardan elde edilen verilere göre NYHA sınıf I için %5, II için %10, III için %15 - 20, IIIB için %30, IV için %40 yıllık mortalite beklentisi birçok klinisyenin kullandığı pratik bir modeldir. Bu değerler günümüzde kullandığımız yaşam beklentisini önemli düzeyde artırmış olan tedaviler altında önemli değişiklikler göstermektedir. Sınıf IIIB - IV hastalar için optimum tedavi ile bu değerlerin %12'lere kadar geriletilebildiği gösterilmiştir.³⁹ Yinede çoğu son dönem hastanın mortaliteyi azaltan ilaçları hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle kullanmadığı veya kullanılan ilaçları çalışmalarda kanıtlanan dozlarda almadığı bilinen bir gerçektir.

Ejeksiyon fraksiyonu diyastol sonu volümün sistoldeki küçülme miktarının diyastol sonu volümüne oranıdır ve iyi bir sistolik fonksiyon göstergesidir. DIG (Digitalis Investigation Group trial) çalışmasının verilerinden elde edilen bilgilere göre EF'nin %45'in altında azalan değerleri için anlamlı mortalite artışı gelişmektedir.⁴⁰ Her ne kadar EF yapısal kalp yetersizliğinin derecesini gösterir nitelikte de olsa hastanın klinik durumu ile direkt korele olmayabilir ve de sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğu hastalardaki prognoz, düşük EF'li hastalardaki kadar kötü olabilmektedir.⁴¹ Üstelik elimizde diyastolik kalp yetersizliğinin tedavi yönetiminin nasıl olması gerektiği ile ilgili yeterli kanıtlar da bulunmamaktadır.

Kalp yetersizliğinde prognozu gösteren en önemli metodlardan biride egzersiz testleridir. Özellikle tedaviye yanıtın objektif olarak değerlendirilmesinde ve kalp transplantasyonuna gidecek hastaların değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Altı dakika yürüme testi bu testlerin arasında kolayca uygulanabilen bir testtir ve sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda mortalite - morbiditenin güçlü ve bağımsız bir prediktörüdür. Test sonucunda yürünen mesafenin < 300 m olması kötü prognostiktir. SOLVD çalışmasında < 300 m yürüyen grupta %10.23, > 450 m yürüyen grupta %2.99'lük total mortalite değerleri elde edilmiştir. Aynı grupta hospitalizasyon oranları da sırasıyla %22.16 ya %1.99'dur. Testin kısıtlılıkları yaşlılarda, bayanlarda, diyastolik kalp yetersizliklerinde yeterince verisi olmaması ve tekrarlanabilirliğinde karşılaşılan problemlerdir.⁴² Egzersiz zirve oksijen tüketimi (VO₂ max) prognozun güçlü göstergelerindedir. Genel kural olarak 14 cc/kg/dakika'dan

az oksijen tüketimi ve hastanın yaşlarının ortalamasına göre < %50 egzersiz kapasitesine sahip olması hastanın yaşam beklentisinin çok az olduğunu ve transplantasyon için aday olduğunu bize göstermektedir. Ek olarak dakika ventilasyonu / ekspire edilen CO₂ hacmi (VE/VCO₂) egzersize ventilasyon yanıtının önemli bir göstergesidir ve pik VO₂ ye benzer oranda prognostiktir.^{42,43}

Kalp yetersizliği hastalarında yaşam beklentisinin belirlenmesi ve kötü prognostik faktörleri erken saptama ve önlemeye yönelik çabalar hastaların tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. Özellikle yaşam beklentisi transplantasyon, kardiyak resenkronizasyon ve defibrilatör tedavilerinin yönlendirilmesinde karar verdirici durumdadır. Hastaların yaşam beklentisini hesaplamada "The Seattle Heart Failure Model" günlük pratiğimizde kullanabileceğimiz çok değişkenli bilgisayar destekli bir skorlama sistemi olarak internet üzerinden sunulmaktadır.

Kaynaklar

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
2. 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;347:1397-1402.
3. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1450-1458.
4. Yancy CW. Heart failure in African Americans. *Am J Cardiol* 2005;96:3i-12i.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
6. Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin* 2007;3:381-387.
7. Fonseca C, Morais H, Mota T, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail* 2004;6:795-800.
8. Cohen-Solal A, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme. *Eur Heart J* 2008;29:3022-3028.
9. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1973-1980.
10. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
11. 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;49:1733-1739.
12. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073-3078.
13. Leyva F, Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998;47:1156-1159.
14. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in

- metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-1997.
15. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
 16. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-2461.
 17. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-1446.
 18. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
 19. Fuchs M, Drexler H. [Mechanisms of inflammation in heart failure]. *Herz* 2004;29:782-787.
 20. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-3067.
 21. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426-1430.
 22. Sandek A, Bauditz J, Swidinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1561-1569.
 23. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-933.
 24. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-1842.
 25. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-1996.
 26. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neuro-hormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210.
 27. De Luca L, Klein L, Udelson JE, et al. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:19L-23L.
 28. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart* 2004;90:1137-1143.
 29. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghiade M. EVEREST study: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1331-1338.
 30. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
 31. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-1343.
 32. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-252.
 33. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-1053.
 34. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
 35. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:2641-2650.
 36. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-1940.
 37. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
 38. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
 39. Levy WC, Linker DT. Prediction of mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Curr Cardiol Rep* 2008;10:198-205.
 40. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-72.
 41. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:339-37.
 42. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-170
 43. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-75.