

Chronische Herzinsuffizienz

Neue Therapieoptionen und aktuelle Empfehlungen

Die chronische Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten internistischen Erkrankungen. In Europa sind hiervon rund 15 Millionen Menschen betroffen. Was die medikamentösen Therapiemöglichkeiten angeht, hat es in diesem Jahr einige Neuerungen gegeben, die im folgenden Beitrag vorgestellt werden sollen.

JOHANNES SCHWAB, JOHANNES BILGER UND
MATTHIAS PAUSCHINGER

Die geschätzte Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) beträgt 2 bis 5 Prozent im Alter zwischen 65 und 75 Jahren und steigt auf 10 bis 20 Prozent bei den über 80-Jährigen an. Das mittlere Alter der Patienten mit Herzinsuffizienz liegt bei etwa 74 Jahren (1–5). Sie ist definiert als eine krankhafte Unfähigkeit des Herzens, ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu fördern, das die Organe und die Gewebe des Körpers adäquat versorgt. Man unterscheidet primär zwischen einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion (HF-REF) und erhaltener systolischer Pumpfunktion (HF-PEF), die auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet wird. Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz ist ebenso altersabhängig und nimmt von 15 Prozent bei den unter 50-Jährigen auf über 50 Prozent bei den über 70-Jährigen zu (6). Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist schlecht. So sterben rund 50 Prozent der Patienten innerhalb von vier Jahren, allerdings mehr als 50 Prozent mit schwerer Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres. Ist die Herzinsuffizienz symptomatisch, mit Hospitalisierung in der Folge, ist die Prognose der diastolischen HI vergleichbar schlecht wie bei der systolischen HI (7, 8).

Merksätze

- ❖ Die zusätzliche Gabe von Ivabradin bei Patienten ab NYHA-Klasse II führt zur Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität oder Hospitalisierung.
- ❖ Durch Eisensubstitution lassen sich die NYHA-Klasse einer Herzinsuffizienz verbessern und die Gehstrecke verlängern.

Entstehung der Herzinsuffizienz

Ätiologisch liegen einer Herzinsuffizienz eine Vielzahl von Erkrankungen zugrunde, zum Beispiel eine gestörte Durchblutung des Herzens (koronare Herzerkrankung), eine Hochdruckerkrankung, Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien), Erkrankungen der Herzklappen sowie Herzrhythmusstörungen. Letztlich verursachen sie eine myokardiale Funktionsstörung im Sinne eines «ventrikulären Remodelings», wie zum Beispiel zunehmende Fibrosierung mit erhöhter Wandsteifigkeit des Herzmuskels, die zu einer weiteren Verschlechterung der HI führt. Die Hauptursache der diastolischen HI (HF-PEF) ist die linksventrikuläre Hypertrophie als Folge einer langjährigen arteriellen Hypertonie oder einer Aortenklappenstenose.

Therapieoptionen

Gemäss den Leitlinien der europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften besteht im Wesentlichen ein Konsens bei den Eckpfeilern der medikamentösen Therapie einer systolischen HI, die aus ACE-Hemmern beziehungsweise AT1-Rezeptorblockern (ARB), Betablockern und einem Aldosteronantagonisten besteht, falls keine relevanten Kontraindikationen vorliegen (9). Körperliches (Ausdauer-) Training – idealerweise in kontrollierter Form – sowie entsprechende Änderungen des Lebensstils stellen ebenfalls einen wichtigen und evidenzbasierten Eckpfeiler der Therapie, auch bei höheren NYHA-Stadien, gemäss den Leitlinien dar.

Aldosteronantagonisten bereits ab NYHA II

Neu in der Therapie der Herzinsuffizienz ist seit Mai 2012 nach den «ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012» der Beginn der Therapie mit einem Aldosteronantagonisten bereits im NYHA-Stadium II (1, 10). In den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2008 war dies noch dem NYHA-Stadium III vorbehalten. So liess sich mit Eplerenon in der EMPHASIS-HF-Studie bei Patienten mit geringer Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA II) und einer LV-EF \leq 30 Prozent gegenüber Placebo eine relative Risikoreduktion des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung) um 27 Prozent erreichen. Alle Patienten erhielten die leitliniengerechte Basistherapie mit einem ACE-Hemmer, ARB oder beidem und einem Betablocker (10).

Ivabradin

Eine weitere neue Ergänzung stellt der Einsatz von Ivabradin in der Stufentherapie der Herzinsuffizienz dar (vgl. *Abbildung*).

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	Devicetherapien ³		
	Digitalisglykoside		
	Ivabradin ²		
	Aldosteronantagonisten		
	Betablocker/ICD ¹		
	Diuretika		
ACE-Hemmer/ARB			
Diät, körperliches Training			
¹ ICD bei $\leq 35\%$, QRS-Dauer < 120 ms ² EF $\geq 35\%$, Sinusrhythmus, HF ≥ 70 bpm ³ NYHA II: EF $\leq 30\%$, QRS-Dauer ≥ 130 ms, LBBB oder EF $\leq 30\%$, QRS-Dauer ≥ 150 ms, Non-LBBB bzw. NYHA III: EF $\leq 35\%$, QRS-Dauer ≥ 120 ms, LBBB oder EF $\leq 35\%$, QRS-Dauer ≥ 150 ms, Non-LBBB			

Abbildung: Stufentherapie der Herzinsuffizienz (nach ESC-Leitlinien 2012)

Rationaler Hintergrund ist die Tatsache, dass eine erhöhte Herzfrequenz ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellt (11, 12). So sollen die Patienten, die weiterhin nach Gabe von ACE-Hemmern, ARB, Betablockern und Aldosteronantagonisten der NYHA-Klasse II bis IV angehören und zudem eine LV-EF ≤ 35 Prozent und bei Sinusrhythmus (SR) eine Herzfrequenz (HF) ≥ 70 bpm aufweisen, additiv eine zusätzliche effektive HF-Senkung mittels Ivabradin erhalten (1). Im klinischen Alltag wird eine adäquate HF-Senkung mittels Betablockern oft durch das Auftreten einer klinisch relevanten Hypotonie limitiert. Hier vermag Ivabradin durch eine Verlangsamung der Aktionspotenziale am Sinusknoten positiv im Sinne einer selektiven HF-Senkung einzuwirken. In der SHIFT-Studie (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) zeigte sich eine relative Risikoreduktion des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung) gegenüber Placebo um 18 Prozent. Nur 26 Prozent der Patienten erhielten aufgrund von Nebenwirkungen die angestrebte Zieldosis eines Betablockers (13, 14). Das unterstreicht die klinische Bedeutsamkeit dieser Kombination von Betablocker und Ivabradin. Symptomatische Bradykardien fanden sich in der Ivabradin-Gruppe zu 5 Prozent im Vergleich zu 1 Prozent in der Placebogruppe.

Digitalisglykoside

Der Einsatz von Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden kann zwar bei Patienten mit SR, symptomatischer HI und einer LV-EF ≤ 45 Prozent gerechtfertigt sein, führt allerdings gemäss der Studienlage zu keiner relativen Risikoreduktion der Mortalität, sondern nur zu einer relativen Risikoreduktion der Rehospitalisierung um 28 Prozent. Darüber hinaus kann Digoxin atriale beziehungsweise ventrikuläre Arrhythmien gerade bei klinisch häufig nachweisbarer Hypokaliämie im Rahmen einer forcierten Diurese bei HI auslösen (1).

Renininhibitoren

Der Stellenwert der Renininhibitoren, die sowohl Angiotensin I, Angiotensin II als auch die Plasma-Renin-Aktivität hemmen, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt (15, 16). Erste Studienergebnisse (Aliskiren

Observation of Heart Failure Treatment) deuten darauf hin, dass die zusätzliche Gabe von Aliskiren zu Betablockern und ACE-Hemmern oder ARB einen positiven Effekt in der HI-Therapie erzielt (17, 18). Hier werden sicher die Ergebnisse der ATMOSPHERE-Studie weiteren Aufschluss geben (19). Ein neues Konzept in der HI-Therapie stellt auch der mögliche Einsatz von Angiotensinrezeptorblockern in Kombination mit einem Neprilysininhibitor (ARNI) dar. Neprilysin beeinflusst das Bradykininsystem und führt in Kombination mit Valsartan zu einer Vasodilatation, zu einer Hemmung der Renin-Angiotensin-Aldosteron- sowie Sympathikusaktivität. Hieraus resultiert ein positiver Effekt auf die kardiale Fibrose und den

arteriellen Hypertonus ohne derzeit bekannte relevante Nebenwirkungen (20). Diesbezüglich wurde am ESC 2012 die Paramount-Studie mit einem Inhibitor von AT1 und Neprilysin vorgestellt. So wurde LCZ696 bei 308 Patienten mit HI und erhaltener Ejektionsfraktion im Vergleich zu Valsartan untersucht. Es verbesserten sich die NYHA-Klasse sowie Parameter der diastolischen Dysfunktion (NT pro-BNP und Volumen des linken Vorhofes). Die Ergebnisse von Endpunktstudien bezüglich LCZ696 bei Patienten mit systolischer HI und bei arterieller Hypertonie stehen noch aus.

Eisensubstitution

Ein weiterer interessanter Ansatz in der HI-Therapie stellt die Eisensubstitution dar. Gemäss mehreren Studien nimmt sowohl die Anämieprävalenz mit der NYHA-Klasse als auch die Mortalität bei zunehmender Anämie signifikant zu (21–24). Anker et al. konnten 2009 bei 459 Patienten mit einer LV-EF ≤ 40 Prozent und einer NYHA II beziehungsweise einer LV-EF ≤ 45 Prozent und einer NYHA III nach 24-wöchiger intravenöser Eisensubstitution eine Verbesserung in der NYHA-Klasse nachweisen. Weiterhin wurde die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 60 m verlängert mit somit objektivierbarer Zunahme der Leistungsfähigkeit beziehungsweise Verbesserung der Lebensqualität (KCCQ-Score) (25, 26). Diese Erkenntnis fand 2011 in den Leitlinien der australischen und neuseeländischen kardiologischen Gesellschaften erstmals ihre Berücksichtigung (27).

Therapie bei diastolischer Herzinsuffizienz

Im Vergleich zu der optimierten leitliniengerechten Therapie der systolischen HI folgt die Pharmakotherapie der diastolischen HI weitgehend empirischen Gesichtspunkten (6). Bis jetzt gibt es keine eindeutigen Daten, die zu einer Reduktion der Morbidität oder Mortalität führen. Dies gilt sowohl für die ACE-Hemmer (PEP-CHF-Studie) und die ARB (CHARM-Preserved-Studie, I-PRESERVE-Studie) als auch für die Betablocker (SENIORS-Studie, OPTIMIZE-HF-Studie) (28–32). Nur der Einsatz der Kalziumantagonisten hatte in kleinen Studien bei der hypertrophen Kardiomyopathie eine Verbesserung der diastolischen Funktion gezeigt. Der Stellenwert der Aldosteronantagonisten zur Fibrosereduktion wird zurzeit noch in laufenden Studien untersucht (Aldo-DHF-Studie

und TOPCAT-Studie). Die Resultate der Studie Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) wurden am ESC-Kongress 2012 Ende August in München vorgestellt. Mit Spironolacton in einer Dosis von 25 mg pro Tag zeigte sich nach einem Jahr zwar keine Änderung der Belastbarkeit (VO_{2max}) beziehungsweise der Lebensqualität, aber eine statistisch signifikante Verbesserung der diastolischen Herzfunktion. Spironolacton induzierte ein reverses Remodeling und bewirkte somit einen Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie. Der Blutdruck sank signifikant, das Plasma-NTproBNP ging zurück. Die Resultate der TOPCAT-Studie (mit klinischen Endpunkten) werden für 2013 erwartet.

Nicht medikamentöse Therapieoptionen

Der Einsatz der Devicetherapie bei der chronischen HI dient zum einen der Prävention und der Therapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Herzrhythmusstörungen mittels implantierbarer Kardioverterdefibrillatoren (ICD) (33–36). Zum anderen wird versucht, durch eine gezielte Schrittmacherimplantation mittels eines biventrikulären Schrittmachers das Kontraktionsverhalten des rechten und linken Ventrikels zu synchronisieren (kardiale Resynchronisationstherapie, CRT). Das bewirkt letztlich im Langzeitverlauf eine Zunahme der LV-EF sowie eine Verbesserung der häufig

nachweisbaren sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Nach den neuen ESC-Guidelines ist der Einsatz eines CRT-Systems, ergänzend zum ICD (CRT-D), bei Patienten mit Sinusrhythmus, NYHA \geq II, LV-EF \leq 30 Prozent, QRS-Dauer \geq 130 ms, linksschenkelblockartig konfigurierter QRS-Morphologie und optimaler leitliniengerechter Pharmakotherapie indiziert (Klasse IA). Bei Patienten mit einer nicht linksschenkelblockartig konfigurierten QRS-Morphologie wird eine QRS-Dauer \geq 150 ms gefordert (Klasse II aA) (1, 37). Zusammenfassend stellt die Therapie der chronischen HI trotz erheblicher Fortschritte gerade in der Pharmakotherapie der letzten Jahre auch weiterhin eine grosse Herausforderung für die Zukunft dar. ❖

Dr. med. Johannes Schwab
Medizinische Klinik 8 – Kardiologie
Klinikum Nürnberg Süd
D-90471 Nürnberg

Interessenkonflikte: keine

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 14/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Das Einfügen zusätzlicher Zwischentitel, die Ergänzung der Resultate der Studie Aldo-DHF und die neue Nummerierung der Literatur erfolgte durch die Redaktion ARS MEDICI.

Sport bei Gelenkschmerzen?

Rheumaliga Schweiz lanciert www.gelenk-schmerzen.ch

Dass gerade bei Gelenkproblemen adäquate sportliche Aktivität wichtig wäre, ist in der Bevölkerung noch zu wenig bekannt. Die Rheumaliga Schweiz hat deshalb den Online-test «Welcher Sport für meine Gelenke?» entwickelt. Er informiert über die Vorteile sportlicher Aktivität bei Rheuma, den Umgang mit Schmerzen und motiviert dazu, trotz Gelenkproblemen aktiv zu sein. Die Testauswertung liefert konkrete Vorschläge aus 60 Sportarten und berücksichtigt dabei auch den Fitnessgrad, die sportlichen Vorlieben und bestehende Schmerzonen.

Zwölf Fragen ermitteln, welche Sportarten sich für einen bestimmten Typ und dessen Vorlieben besonders eignen. Die ausführliche Auswertung des Onlinetests umfasst neben den empfohlenen und beschriebenen Sportarten allgemeine Trainingsregeln, Tipps zum Umgang mit Schmerzen sowie weiterführende Hinweise.



Der Onlinetest erfragt keine Personendaten und verlangt keine Anmeldung. Er wurde von der Rheumaliga Schweiz in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Stéphane Genevay, HUG, und Dr. med. Michael Norberg, CHUV, unter dem Patronat der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes entwickelt und von Novartis Consumer Health Schweiz AG gesponsert. ❖

Quelle: Pressemitteilung der Rheumaliga Schweiz vom 20. Februar 2013.

Literatur:

1. Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
2. Dickstein K, Cohen-Sotol A, Filippatos G et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
3. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Tendera M, Anker SD, Blanc JJ et al., Document Reviewers: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677-2687.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al.: American College of Cardiology Foundation. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
6. Paulus WJ, van Ballegoij JJ: Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 526-537.
7. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al.: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al.: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
9. Krum H, Teerlink JR: Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet* 2011; 378: 713-721.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al.; for the EMPHASIS-HF Study Group: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
11. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
12. Fox K, Ford I, Steg PG et al.; BEAUTIFUL Investigators: Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-821.
13. Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al.; SHIFT Investigators: 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* 2010; 376: 886-894.
14. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al.; SHIFT Investigators: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
15. Roig E, Perez-Villa F, Morales M et al.: Clinical implications of increased Plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 53-57.
16. Serneri GG, Boddì M, Cecioni I et al.: Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res* 2001; 88: 961-968.
17. Gheorghiadu M, Albaghadadi M, Zannad F et al., ASTRONAUT investigators and study coordinators: Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 100-106.
18. McMurray JJ, Pitt B, Latini R et al.: Effects of the Oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
19. Krum H, Massie B, Abraham WT et al., ATMOSPHERE Investigators: Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting Enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 107-114.
20. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M et al.: Blood-pressure reduction with LCV696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-1266.
21. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G et al.: Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-962.
22. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS et al.: Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112: 1121-1127.
23. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al.: Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-1786.
24. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al.: The use of subcutaneous erythropoietin an intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
25. Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al.; FAIR-HF Trial Investigators: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
26. Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al.; FAIR-HF committees and investigators: Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1084-1091.
27. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ: 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust* 2011; 194: 405-409.
28. Cleland JG, Tendera M, Adams J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF). *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345.
29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al.: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
30. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals: Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-777.
31. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al.; I-PRESERVE Investigators: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-2467.
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al.; CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
33. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
35. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.; MADIT-CRT Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338.
36. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
37. Tang AS, Wells GA, Talajic M et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-2395.