

STAND VAN ZAKEN

Hartfalen met gepreserveerde ejectiefractie

DIASTOLISCH HARTFALEN

Frans H. Rutten, Maarten-Jan M. Cramer en Walter J. Paulus

- Hartfalen met gepreserveerde ejectiefractie (HF-PEF) behoort tot het hartfalenspectrum, maar verschilt pathofysiologisch van hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HF-REF).
- Metabole stoornissen leiden bij HF-PEF tot intrinsieke stijfheid van de cardiale myocyt en tot verandering in de ombouw van de extracellulaire matrix van het hart.
- HF-PEF komt vooral voor bij oudere vrouwen met hypertensie, diabetes mellitus of metabool syndroom, en overgewicht.
- Tekenen van vochtretentie bij lichamelijk onderzoek ontbreken vaak bij patiënten met HF-PEF.
- De belangrijkste echocardiografische afwijkingen bij HF-PEF zijn een vergroot linker atrium, linkerventrikelhypertrofie en een verminderde relaxatie en verhoogde vullingsdruk van de linker kamer.
- Comorbiditeit en hoge leeftijd bepalen in sterke mate de mortaliteit; die van HF-PEF is iets lager dan die van HF-REF.
- Er is momenteel geen evidence-based medicatiebeleid voor HF-PEF; er wordt onderzoek gedaan naar andere medicatie dan de gebruikelijke therapie bij HF-REF.

Het is alweer 9 jaar geleden dat in het *Tijdschrift* een overzicht over diastolisch hartfalen verscheen;¹ een update van de huidige stand van zaken over dit ziektebeeld is dan ook op zijn plaats.

Inmiddels is de voorkeursnaam veranderd van 'diastolisch hartfalen' in 'hartfalen met gepreserveerde linkerventrikel-ejectiefractie' (HF-PEF). HF-PEF en hartfalen met een gereduceerde linkerventrikel-ejectiefractie (HF-REF) behoren beide tot het hartfalenspectrum, maar verschillen in ontstaanswijze. Bij HF-PEF is er sprake van een geleidelijke aanpassing van het hart aan vasculaire problemen zoals hypertensie met daardoor intrinsieke verstijving van de cardiomyocyt en veranderingen in de ombouw van de extracellulaire matrix van het hart. Dit alles leidt tot concentrische remodelering van de linker ventrikel met linkerventrikelhypertrofie tot gevolg.^{2,3} Door vergrijzing en betere cardiovasculaire risicopreventie en behandeling van acute coronaire hartziekten zal hartfalen onder ouderen verder toenemen; dit geldt in sterke mate voor HF-PEF.⁴ Gezien de verschillen in ontstaanswijze moet HF-PEF anders worden behandeld dan HF-REF.

PATHOFYSIOLOGIE

Bij HF-PEF hebben schadelijke factoren jarenlang ingewerkt op het hart, wat leidt tot falen van het hart. Dit effect wordt versterkt door verouderingsprocessen die in de loop der jaren het hart verzwakken. HF-PEF is dan ook deels te beschouwen als versnelde en vervroegde cardiale

Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Divisie Julius Centrum voor
Gezondheidswetenschappen en
Eerstelijngeneeskunde, afd.

Huisartsgeneeskunde: dr. F.H. Rutten, huisarts-
onderzoeker.

Divisie Hart en Longen, afd. Cardiologie: dr.
M.J.M. Cramer, cardioloog.

VU Medisch Centrum, afd. Fysiologie,
Amsterdam.

Prof. dr. W.J. Paulus, cardioloog.

Contactpersoon: dr. F.H. Rutten
(F.H.Rutten@umcutrecht.nl).

veroudering. Bekende schadelijke factoren zijn hypertensie, insulineresistentie, obesitas en diabetes mellitus.^{5,6} Deze leiden tot veranderingen in de metabole huishouding van de cardiale myocyten met minder efficiënt energieverbruik en sneller energietekort. Het zorgt ook voor metabole veranderingen in de extracellulaire matrix van het hart met als gevolg fibrotische verandering van deze matrix.⁵ Deze cardiale effecten zijn reactief, als aanpassing aan verstijving van de arteriële vaatwand en disfunctie van het vaatendotheel.⁵

Bovenstaande veranderingen in het hart leiden tot een vermindering in elasticiteit en verdikking van het myocard en daarmee tot een bemoeilijkte relaxatie van de linker kamer.⁵ Bij lichamelijke inspanning kan het hart daardoor niet in korte tijd bloed aanzuigen. Ook loopt al bij een geringe toename van het bloedvolume de druk in de linker ventrikel snel op. Daardoor wordt het vereiste slagvolume niet snel genoeg bereikt, met als gevolg dat de patiënt kortademigheid bij inspanning ervaart en een verminderde inspanningstolerantie met vertraagd herstel na inspanning heeft.^{5,7}

DEFINITIE

De term 'diastolisch hartfalen' is verlaten omdat HF-PEF zich niet beperkt tot de diastolische fase van de hartcyclus.⁸ De gehele hartcyclus is bij HF-PEF aangedaan, ook de systolische fase.⁵ De term 'gepreserveerde' in plaats van 'normale' ejection fractie is gekozen om aan te geven dat patiënten met hartfalen en een linkerventrikel ejection fractie (LVEF) > 50% toch afwijkingen tijdens de systole kunnen hebben; deze zijn zichtbaar te maken met moderne 3-dimensionale echografie.^{5,8}

De kernsymptomen waarbij men aan hartfalen moet denken, zijn kortademigheid en moeheid (bij inspanning) en enkeloedeem. Geen van de klachten of verschijnselen is uniek voor hartfalen. Echocardiografie is nodig om definitief de diagnose te bevestigen of uit te sluiten en om in geval van hartfalen onderscheid te maken tussen HF-REF en HF-PEF.⁸

Om de diagnose 'HF-PEF' te kunnen stellen moet aan de volgende 4 criteria worden voldaan: (a) klachten passend bij hartfalen; (b) verschijnselen passend bij hartfalen (verschijnselen van vochtretentie zijn vaak afwezig bij patiënten met HF-PEF); (c) niet-afwijkende of licht verminderde LVEF (> 50%) en een niet-gedilateerde linker ventrikel; (d) structurele hartafwijkingen (linkerventrikelhypertrofie en linkeratriumdilatatie) of diastolische disfunctie.^{8,9}

EPIDEMIOLOGIE

Ongeveer 1-2% van de mensen heeft hartfalen,⁸ wat overeenkomt met 25-30 patiënten per huisartspraktijk. De prevalentie neemt sterk toe met de leeftijd en is boven de

65 jaar 7-10%.¹⁰ Bij ongeveer 50% van de patiënten betreft het HF-PEF, een percentage dat door de vergrijzing de komende jaren verder zal toenemen.^{10,11} De patiënt met HF-PEF is gemiddeld 10 jaar ouder dan de patiënt met HF-REF en heeft meer comorbiditeit. HF-PEF komt vaker bij vrouwen voor, in tegenstelling tot HF-REF.^{10,11} Dit verschil wordt deels verklaard doordat mannen gemiddeld genomen vroeger sterven dan vrouwen. De prognose van patiënten met HF-PEF lijkt iets gunstiger dan die van HF-REF.^{10,11} Momenteel is de 5-jaarsoverleving van patiënten met hartfalen ongeveer 50%.¹²⁻¹⁴

DIAGNOSTIEK

Het diagnostisch traject begint bij mensen met klachten die zouden kunnen worden veroorzaakt door hartfalen. Er wordt bij nieuw hartfalen een onderscheid gemaakt in een acute en een geleidelijke variant.⁸ In vroege stadia en bij het geleidelijk ontwikkelen van hartfalen kunnen tekenen van vochtretentie bij patiënten met HF-PEF ontbreken.^{5,8} Er moet ook aan hartfalen gedacht worden bij mensen met een alternatieve verklaring voor de klachten, zoals bij patiënten met COPD.^{5,15} Uit de voorgeschiedenis zijn hypertensie, diabetes mellitus en atriumfibrilleren het meest voorspellend voor het optreden van HF-PEF. Diabetes mellitus verhoogt zowel de kans op HF-PEF (via metabole effecten op het myocard) als op HF-REF (ischemie door coronaire atherosclerose).^{6,8}

Ecg en natriuretisch peptide Een afwijkend ecg maakt de diagnose 'hartfalen' waarschijnlijker; geen enkele afwijking is echter bewijzend.⁸ Linkerventrikelhypertrofie en atriumfibrilleren op het ecg passen bij HF-PEF. Een in het geheel niet afwijkend ecg maakt hartfalen minder waarschijnlijk.⁸ Bepaling van de concentratie van natriuretisch peptide is zinvol. Een waarde beneden het afkappunt om hartfalen uit te sluiten maakt de kans op aanwezigheid van hartfalen klein.⁸ Patiënten met HF-PEF hebben gemiddeld lagere concentraties dan degenen met HF-REF en kunnen zelfs niet-afwijkende concentraties in rust hebben, beneden het afkappunt. Na forse inspanning kunnen wel pieksgewijze hoge waarden worden vastgesteld. Het is echter gebruikelijk mensen met een vermoeden op hartfalen in rust te onderzoeken en niet eerst te laten inspannen en dan pas te onderzoeken. Dit diagnostische probleem met natriuretisch peptide komt doordat de concentratie in het bloed verhoogd is bij verhoogde wandspanning van de linker ventrikel. Dit is doorlopend het geval bij een gedilateerd hart zoals bij HF-REF, echter niet bij een klein concentrisch hart zoals bij HF-PEF. Bij HF-PEF is dit het geval na lichamelijke inspanning; bij inspanning loopt de wandspanning in de linker kamer abrupt op door een tekortschietende relaxatie van de kamer.

Biomarkers Er zijn nieuwe biomarkers die geschikt lijken

om speciaal HF-PEF te diagnosticeren.¹⁶⁻¹⁸ Met name merkstoffen van de ombouw van de extracellulaire cardiale matrix en van myocardiale fibrose zijn veel belovend. Toegenomen waarden in het bloed van deze merkstoffen komen goed overeen met echocardiografische linkeratriumvergroting en voorspellen adequaat een slechte prognose.^{17,19}

Echocardiografie Momenteel is echocardiografie noodzakelijk om de diagnose 'hartfalen' definitief te stellen of uit te sluiten en om in geval van hartfalen te bepalen of er sprake is van HF-PEF of HF-REF. Indien hartfalen eenmaal is vastgesteld, dient echocardiografie als aanvullend onderzoek om de oorzaak of oorzaken van het hartfalen vast te stellen.⁸ Naast echocardiografie kan diastolische disfunctie ook invasief worden bepaald met behulp van drukvolume curves.⁹

Diagnostische algoritmes Er bestaan momenteel meerdere diagnostische algoritmes voor HF-PEF.^{9,20} Het algoritme van Paulus et al. wordt het meest gebruikt en de recentste definitie van HF-PEF sluit hierop aan.⁸ Door een combinatie van echocardiografische parameters kunnen aanwijzingen voor verminderde relaxatie, diastolische stijfheid en verhoogde vullingsdrukken van de linker ventrikel worden vastgesteld. Er bestaat nog discussie over de afkapwaarden van sommige echografische parameters en over de vraag hoe biomarkers moeten worden ingepast in het diagnostische algoritme. Dit komt mede doordat echocardiografische meetwaarden sterk kunnen afhangen van (a) de vullingstoestand van de linker ventrikel (ook beïnvloed door diureticumgebruik), (b) leeftijdsgebonden veranderingen (met andere afkapwaarden bij ouderen), (c) de hartfrequentie en (d) aanwezigheid van hartkleproblemen.²¹

Linker atrium Een vergroot linker atrium is een belangrijke maat bij HF-PEF indien er sprake is van een LVEF > 50% en een niet-gedilateerde linker kamer. Het is dan een afspiegeling van periodiek verhoogde vullingsdrukken van de linker ventrikel over meerdere maanden tot jaren. Een vergroting van het linker atrium is vrij eenvoudig en reproduceerbaar te meten, is niet afhankelijk van de vullingstoestand van het hart op het moment van echocardiografie en blijkt ook nog eens een goede prognostisch voorspellende waarde te hebben.²²

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

De recente Europese richtlijn voor hartfalen adviseert op basis van pathofysiologisch redeneren diuretica bij HF-PEF indien er toch aanwijzingen zijn voor vochtretentie, en daarnaast adequate behandeling van de bloeddruk in geval van hypertensie.⁸ Diuretica dienen wel voorzichtig te worden toegepast omdat patiënten met HF-PEF erg gevoelig zijn voor vullingsdruk.

ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers, bètablok-

kers en ook digoxine blijken niet duidelijk de totale mortaliteit te verlagen bij patiënten met HF-PEF.^{23,24} Er bestaat nog discussie in hoeverre dit onderzoeksresultaat mede veroorzaakt wordt doordat er ook patiënten zijn geïncludeerd in voorgaande studies die mogelijk geen hartfalen hadden en doordat er patiënten deelnamen die een linkerventrikel-ejectiefractie hadden van 40-50%.

Over het effect van calciumantagonisten ontbreken voldoende gegevens.⁸

Er lopen momenteel studies waarin het gebruik van spironolacton (een aldosteron-antagonist) wordt onderzocht.^{25,26} Aldosteron-antagonisten blijken effectief de mortaliteit te verminderen bij HF-REF.⁸ Of dit komt door remming van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS), door het diuretisch effect of door remming van de vorming van myocardiale fibrose, of een combinatie van deze effecten, is momenteel nog niet duidelijk. Aldosteron speelt een rol bij myocardiale fibrose en hypertrofie en aldosteron-antagonisten zouden dus mogelijk de veranderingen in de extracellulaire matrix bij HF-BEF tegengaan.²³

Een zeer kleine observationele studie bij 137 patiënten met HF-PEF liet zien dat statines de mortaliteit mogelijk verminderen.²⁷ Dit staat in scherp contrast met het gebruik van statines door patiënten met HF-REF, bij wie ze niet tot mortaliteitsreductie leiden.^{28,29} Statines hebben naast hun gunstige effecten op de arteriële vaatwand ook een direct effect op het hart met remming van linkerventrikelhypertrofie en myocardfibrose.^{30,31}

Ook van fosfodiësterase-5-remmers is bekend dat ze ingrijpen op bekende pathofysiologische mechanismen bij HF-PEF, maar ook deze middelen moeten net als statines nog worden geëvalueerd in grootschalige gerandomiseerde onderzoeken met klinisch relevante uitkomstmaten.²³

Gebruik van andere medicatie die ingrijpt op de extracellulaire matrixombouw, de stijfheid en het metabolisme van de cardiomyocyt, verkeert nog in een experimenteel stadium.²³

Het lijkt voor de hand te liggen dat men HF-PEF kan voorkomen of het ontstaan ervan kan uitstellen door al in een vroeg stadium hypertensie, insulineresistentie, metabool syndroom, overgewicht en diabetes mellitus te bestrijden door het optimaliseren van de bloeddruk en de endotheelfunctie. Naast antihypertensiva en statines zijn leefstijlverbeteringen van belang, met name uitbreiding van lichamelijke inspanning, gezonde voeding en stoppen met roken.

Tot op heden is het onduidelijk hoe patiënten met hartfalen en een LVEF van 40-50% moeten worden behandeld. Behandeling zoals aanbevolen voor patiënten met HF-REF lijkt logischer dan behandeling zoals bij HF-PEF. Ook bij deze groep patiënten met hartfalen zijn echter

LEERPUNTEN

- Bij hartfalen met gepreserveerde ejectiefraction (HF-PEF) is sprake van concentrische remodelering van het hart als reactie op extra-cardiale schadelijke factoren zoals hypertensie, metabool syndroom, overgewicht en diabetes mellitus of combinaties hiervan.
- ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers en bètablokkers zijn bij patiënten met HF-PEF weinig effectief, dit in tegenstelling tot gebruik bij hartfalen met gereduceerde ejectiefraction (HF-REF).
- De diagnose 'hartfalen met gepreserveerde ejectiefraction' is lastig om te stellen omdat patiënten weinig tekenen van vochtretentie vertonen.
- Er is momenteel geen evidencebased medicatiebeleid voor patiënten met HF-PEF; er wordt naar andere medicatie gezocht dan de gebruikelijke therapie bij HF-REF.

grootschalige gerandomiseerde studies nodig om hierover een definitieve uitspraak te doen.

NIET-MEDICAMENTEUSE BEHANDELING

De belangrijkste niet-medicamenteuze behandeling lijkt bij HF-PEF, net als bij HF-REF, voldoende lichamelijke inspanning te zijn.³² Het bekendst zijn de gunstige metabole effecten op skeletspieren en de hartspeer en het tegengaan en afremmen van verstijving van de arteriële

vaatwand, wat leidt tot een verlaging van de bloeddruk.³² Gezien het snel oplopen van de vullingsdruk van de linker ventrikel bij HF-PEF en de chronotrope incompetentie (dit is het onvoldoende snel vullen van de linker ventrikel bij inspanning), dient de lichamelijke inspanning geleidelijk in intensiteit te worden opgebouwd en vooral uit dynamische inspanning te bestaan.

CONCLUSIE

HF-PEF is een belangrijk ziektebeeld, waarvan de contouren zich geleidelijk aan steeds duidelijker aftekenen. De veranderde pathofysiologische inzichten zijn belangrijk omdat deze in de nabije toekomst zullen leiden tot nieuwe evidencebased behandelopties.

Belangenconflict: er is een financiële vergoeding gemeld. Financiële ondersteuning: W.J. Paulus ontvangt een subsidie voor onderzoek naar 'diastolische disfunctie' van de Europese Commissie (FP-7-Health-2010; Media-261409).

Aanvaard op 8 september 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5315

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Smulders YM, Stehouwer CDA, Bronzwaer JGF, Kamp O. Diastolisch hartfalen. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:2467-70 NTvGMedline.
- Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation. 2005;111:774-81.
- Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation. 2006;113:1966-73.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93:1137-46.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J. 2011;32:670-9.
- Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko L, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. Circulation. 2008;117:43-51.
- Paulus WJ. Culprit mechanism(s) for exercise intolerance in heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2010;56:864-6.
- McMurray JVV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012;33:1787-847.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure? A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction (HFNEF) by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:2539-50.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray JVV. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43:317-27.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al; Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. Circulation. 2012;126:65-75.
- 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;355:260-9.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25:1614-9.
- Van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged > or = 57 years: incidence and long-term survival. Eur J Heart Fail. 2006;8:23-30.
- Rutten FH, Cramer MJM, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J. 2005;26:1887-94.
- Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. Eur J Heart Fail. 2009;11:191-7.

- 17 Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1087-95.
- 18 Franssen C, Paulus WJ. The future diagnosis of heart failure with normal ejection fraction: less imaging, more biomarkers? *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1043-5.
- 19 De Boer Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43:60-8.
- 20 Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;22:107-33.
- 21 Tschöpe C, Paulus WJ. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation.* 2009;120:810-20.
- 22 Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Majumdar S, Senior R. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community. *Heart.* 2009;95:1172-8.
- 23 Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: An inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:526-37.
- 24 Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart.* 2010;96:1147-53.
- 25 Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J.* 2011;162:966-72.e10.
- 26 Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2010;12:874-82.
- 27 Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation.* 2005;112:357-63.
- 28 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
- 29 Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Tognoni G for the Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-9.
- 30 Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:415-26.
- 31 Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, et al.; on behalf of the CORONA Study Group. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J.* 2012;33:2290-6.
- 32 Kitzman DW. Exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: beyond proof-of-concept. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1792-4.