

## Statusartikel

# Ætiologi og behandling af kronisk hjertesvigt med nedsat venstre ventrikelfunktion

Anders Hostrup Larsen<sup>1</sup>, Trine Kiilerich Lauridsen<sup>2</sup>, Julie Vishram-Nielsen<sup>3</sup>, Henrik Vase<sup>4</sup>, Søren Vraa<sup>5</sup>, Emil Wolks<sup>2</sup>, Anders Barasa<sup>6</sup>, Helle Søjholm<sup>7</sup>, Lars Køber<sup>7</sup>, Nadia Paarup Dridi<sup>3</sup>

1) Hjertesygdomme, Regionshospitalet Gødstrup, 2) Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Kardiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 5) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 6) Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 7) Afdelingen for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V05240339. doi: 10.61409/V05240339

## HOVEDBUDSKABER

- 4-stofs farmakologisk behandling har veldokumenteret mortalitetsreducerende effekt ved hjertesvigt med EF  $\leq$  40% (HF<sub>r</sub>EF).
- Alle fire stofgrupper bør introduceres hurtigst muligt, og de maksimalt tålte doser bør opnås inden for 2-3 mdr. ved HF<sub>r</sub>EF.
- Resynkroniseringsterapi er mortalitetsreducerende hos udvalgte symptomatiske patienter med HF<sub>r</sub>EF og bredt venstresidigt grenblok.

Hjertesvigt er en hyppig og alvorlig sygdom med høj morbiditet og mortalitet [1]. I Danmark estimeres 1,5-2% af den voksne befolkning at have hjertesvigt, og der konstateres 10.000-12.000 nye tilfælde årligt. Patientgruppen er omkostnings- og behandlingstung med hyppige hospitalsindlæggelser, og prævalensen forventes at stige i fremtiden på grund af stigende levealder, bedret overlevelse efter myokardieinfarkt samt bedret behandling af hjertesvigt.

Hjertesvigt defineres som et klinisk syndrom bestående af symptomer såsom dyspnø, øget trætheds og væskeophobning samt eventuelle kliniske tegn såsom ødemer og lungestase og er karakteriseret ved forhøjet fyldningstryk eller nedsat minutvolumen i hvile eller under aktivitet betinget af enten strukturel eller funktionel hjertemuskel-dysfunktion. Ekkokardiografi er essentiel i diagnostik, inddeling og dermed behandling af hjertesvigt med følgende kategorisering baseret på venstre ventrikels uddrivningsfraktion (ejection fraction (EF)): C  $\leq$  40% (HF<sub>r</sub>EF), hjertesvigt med mildt reduceret EF 41-49% (HF<sub>mr</sub>EF) og hjertesvigt med bevaret EF  $\geq$  50% (HF<sub>p</sub>EF) [2]. Behandlingsstrategien afgøres bl.a. ud fra ovennævnte kategorisering, ætiologi og symptombyrde, vurderet ud fra New York Heart Association (NYHA)-klassifikation.

Iskæmisk hjertesygdom er den hyppigste årsag til hjertesvigt i den vestlige verden. Andre hyppige hjertesvigtsætiologier indbefatter hypertension, klapsygdom, arytmier, diverse kardiomyopier, toksisk hjertepåvirkning af f.eks. kemoterapeutika og alkohol samt inflammatoriske/infiltrative tilstande.

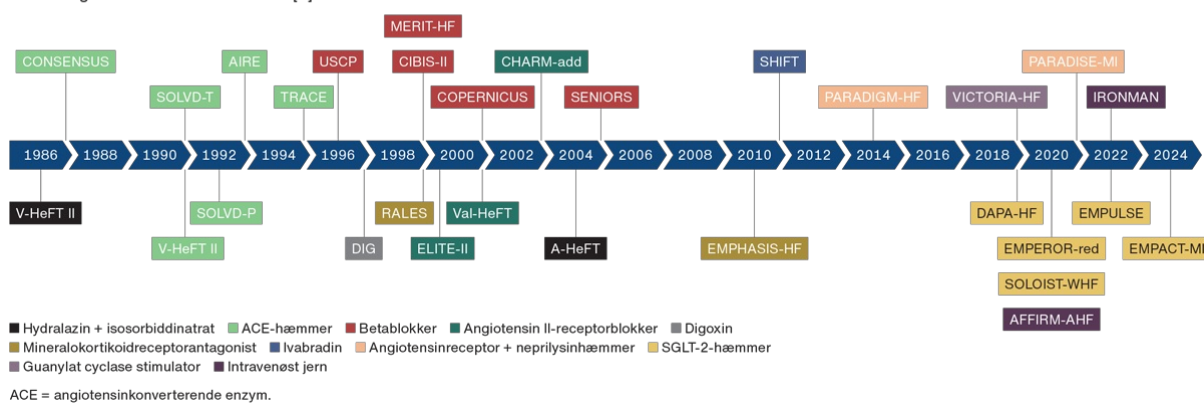
Gennem de seneste årtier har behandlingen af hjertesvigt, både farmakologisk og i form af devicebehandling, undergået en betragtelig udvikling. I denne artikel gennemgås den aktuelle evidens bag de generelle

behandlingsstrategier ved HFrEF, de nyeste anbefalinger for optitrering og specifik håndtering af udvalgte undertyper af HFrEF.

## Udvikling over de seneste årtier

Hjertesvigt fører til aktivering af det sympatiske nervesystem med ledsagende skadelig katekolaminpåvirkning af hjertet samt aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS-systemet), hvilket medfører vasokonstriktion og salt- og vandretention i nyrene. Disse mekanismer opretholder initialt minutvolumen, men ultimativt øges belastningen af hjertet, hvilket fører til yderligere hjertemuskeldysfunktion. Denne forståelse har ført til afprøvelsen af medicin, der hæmmer de neurohormonelle mekanismer, og en række robuste randomiserede studier har vist markant effekt på mortalitet og morbiditet hos patienter med HFrEF (Figur 1).

**FIGUR 1** Oversigt over 40 års medicinske studier til behandling af hjertesvigt med nedsat udrykningsfraktion. Modifieret efter [3].



V-HeFT-studiet, hvor man undersøgte kombinationsbehandling med en arterio- og venodilator, hydralazin og isosorbiddinitrat (H-ISDN), var det første hjertesvigtstudie, hvor man påviste en mortalitetsreduktion [4]. I senere studier var effekten på mortalitet dog mindre end behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, fraset hos patienter af afroamerikansk afstamning [5], hvorfor H-ISDN nu generelt forbeholdes patienter med svær nyresvigt, hvor ACE-hæmmere findes kontraindiceret. Der pågår et nationalt randomiseret, placebokontrolleret studie af H-ISDN som tillæg til basisbehandling hos patienter med HFrEF [6].

CONSENSUS-studiet påviste en betydelig mortalitetsreduktion ved behandling med ACE-hæmmeren enalapril [7]. Dette studie blev efterfulgt af en række andre ACE-hæmmerstudier med lignende resultater, og effekten anses som en klasseeffekt. En sammenlignelig reduktion i mortalitet ved anvendelse af angiotensin II-receptorblokkere (ARB) er påvist, og denne behandling er et alternativ til patienter, der ikke tåler ACE-hæmmere.

Patienter med hjertesvigt har forhøjet aldosteronniveau trods behandling med ACE-hæmmere, og tillægsbehandling med mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) er i en række større studier vist at medføre yderligere mortalitetsreduktion.

Betablokkere hæmmer det sympatiske nervesystems kardiotoxiske effekt, og behandling med udvalgte betablokkere (metoprolol, bisoprolol og carvedilol) er i større randomiserede studier påvist at have mortalitetsreducerende effekt. Denne effekt anses dog ikke for at være en klasseeffekt, idet visse betablokkere, f.eks. bucindolol, er uden lignende effekt [8].

Ved hjertesvigt øges den naturlige frisættelse af natriuretiske peptider, der har gavnlige vasodilaterende, diuretiske og antifibrotiske egenskaber. Disse peptider nedbrydes af enzymet neprilysin, hvilket førte til

undersøgelsen af kombineret ARB og neprilysinhæmning (ARNi) i PARADIGM-HF-studiet. I studiet blev der påvist en større mortalitetsreduktion ved ARNi end ved enalapril [9].

De selektive SGLT-2-hæmmere blev oprindeligt udviklet som antidiabetika med baggrund i en glukosurisk og natriuretisk virkning. I de to randomiserede studier DAPA-HF og EMPEROR-Reduced påvistes efterfølgende en signifikant reduktion i mortalitet og hjertesvigtsindlæggelser med SGLT-2-hæmmerne dapagliflozin og empagliflozin hos patienter med HFrEF både med og uden diabetes [10, 11].

Loopdiuretika anvendes med formålet at opnå og vedligeholde euvolæmi og dermed mindske kliniske tegn og symptomer relateret til overhydrering. Trods sparsom evidens for effekt på mortalitet, idet dette aldrig er undersøgt i et randomiseret studie, betragtes loopdiuretika som hjørnестenen i behandlingen af HFrEF. Ved diuretisk resistens kan tillæg af thiazider udvise synergistisk effekt med loopdiuretika, men med risiko for elektrolytforstyrrelser. SGLT-2-hæmmere, ARNi og MRA besidder ligeledes diuretiske egenskaber af mindre grad.

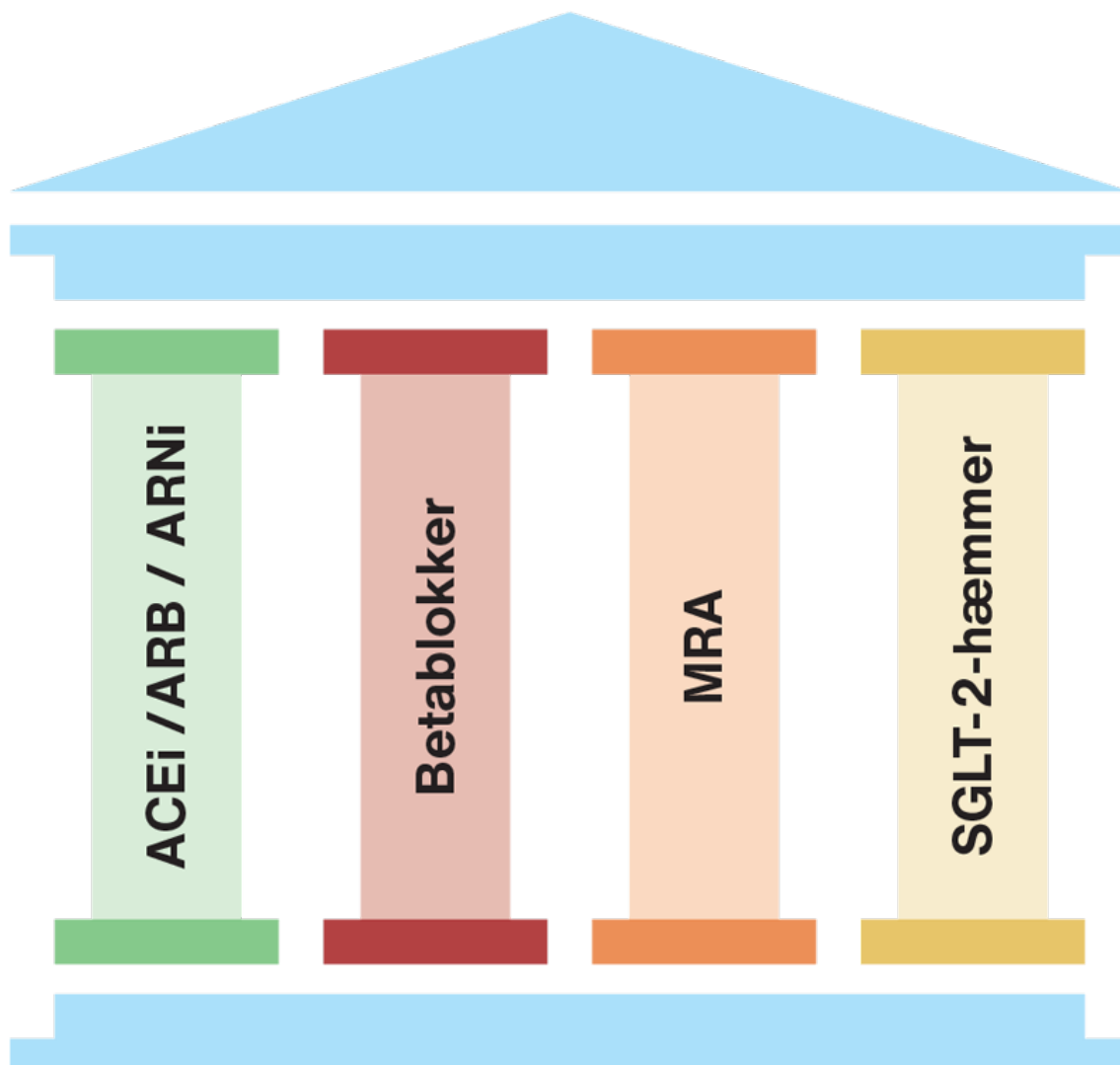
Digoxin kan anvendes til patienter med atrieflimren samt (i lavere dosis) til patienter i sinusrytme på grund af dets positive inotrope effekt, hvor basisbehandlingen ikke har medført tilstrækkelig symptombedring. Der er ikke påvist gevinst på overlevelsen, men digoxin kan formentlig reducere antallet af hospitaliseringer for hjertesvigt [12].

Patienter med fremskredent hjertesvigt med EF < 30%, udtalte symptomer svarende til NYHA 3-4, markant nedsat fysisk kapacitet, men uden betydende komorbiditet eller misbrug kan henvises til højtspecialiserede centre til vurdering af, om avanceret terapi findes relevant. Avanceret terapi indbefatter hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe. Nogle patienter vil i kraft af svær komorbiditet ikke kandidere til avanceret terapi, og hvis der forventes restlevetid under et år, bør palliation iværksættes for at forbedre livskvaliteten, og slukning af en eventuel implanterbar kardioverterdefibrillator (ICD) kan drøftes.

## Optitrering

Basisbehandling ved HFrEF, bestående af ACE-hæmmer/ARB/ARNi, betablokker, MRA og en SGLT-2-hæmmer, reducerer mortalitet og morbiditet [13], og det anbefales, at alle fire præparatyper introduceres i lave doser hurtigst muligt inden for en måned (**Figur 2**). Ved patienter med svært nedsat EF, hypotension og sinustakykardi kan betablokkerbehandling dog medføre risiko for kredsløbskollaps, hvorfor start af behandling med betablokker bør afventes, indtil patienten er euvolæmisk og stabiliseret. Optitrering foregår delvist under indlæggelse og delvist i hjertesvigtssklinikkerne, hvor det tilstræbes, at dosis fordobles med 1-2 ugers intervaller. Målet er optitrering til doser anvendt i de kliniske studier under hensyntagen til bivirkninger og tæt monitorering af blodtryk og nyretal. Patienterne tåler ofte at starte med to præparater samtidigt, og de maksimalt tålte doser bør forsøges opnået inden for 2-3 mdr. Trods mange forskellige algoritmeforslag er der ingen konsensus for rækkefølgen af, hvornår man begynder at give de fire præparater [14-16]. Hvis chancen for at genvinde hjertets funktion vurderes som lav, og/eller patienten er yngre med lang estimeret overlevelse med kronisk progressivt HFrEF, kan ARNI være førstevalg frem for RAAS-blokade.

**FIGUR 2** Medicinsk basisbehandling ved hjertesvigt med uddrivningsfraktion  $\leq 40\%$ .



ACEi = angiotensinkonverterende enzym-hæmmer; ARB = angiotensinreceptorblokker; ARNi = neprilysinhæmning, ARB = angiotensin II-receptorblokkere; MRA = mineralokortikoidreceptorantagonist

## Iskæmisk hjertesvigt

Patienten kan have akut myokardieinfarkt med akut hjertesvigt med eller uden arytmie eller med et kronisk forløb karakteriseret med stabil angina, angina-ækvivalente symptomer eller primære hjertesvigtssymptomer [2, 17].

Udredning kan foregå noninvasivt med enten hjerte-CT eller invasivt med koronar arteriografi afhængigt af prætestsandsynligheden for iskæmisk hjertesygdom. Mange anvender stresstest med vitalitet i form af vand-/rubidium-PET med FDG-optagelse, myokardiescintigrafi eller hjerte-MR-skanning med »late enhancement«-

teknik for at vurdere udbredelsen af potentielt reversibel iskæmi, men værdien af disse undersøgelser er ikke sikkert dokumenteret.

Ved akut myokardieinfarkt udføres perkutan koronar intervention for at mindske iskæmi i myokardiet, men data for gevinsten af revaskularisering af patienter med kronisk iskæmisk hjertesvigt er begrænset. Overordnet kan revaskularisering overvejes for at søge at bedre overlevelse og livskvalitet. Ved betydende koronarsygdom i form af hovedstammestenoze eller flerkarssygdom kan der være indikation for koronar bypassoperation særligt hos patienter med diabetes, angina pectoris og EF < 35%, da der er fundet en overlevelsesgevinst sammenlignet med medicinsk behandling efter ti år [18].

## Arytmiinduceret hjertesvigt

Hjertesvigt og arytmier optræder ofte samtidigt og i en kompleks interaktion, således at forværring af hjertesvigt kan forårsage tiltagende arytmier, ligesom tiltagende arytmier kan forværre hjertesvigt. Arytmiinduceret hjertesvigt betegner den situation, hvor systolisk hjertesvigt er reversibelt efter behandling af arytmier [19]. Der er hyppigst tale om takyarytmier (takykardiinduceret hjertesvigt) og særligt påskyndet atrieflimren/flagren, men tilstanden kan også ses ved (særligt ventrikulær) ekstrasystoli [20].

Man skal have mistanke om arytmiinduceret hjertesvigt hos alle patienter med systolisk hjertesvigt og takyarytmier eller høj forekomst af ventrikulære ekstrasystoler. Udmåling af EF under takyarytmier kan dog være vanskelig og behæftet med usikkerhed. En normalt dimensioneret eller kun let dilateret venstre ventrikel taler for arytmiinduceret hjertesvigt [21].

Initialt er det vanskeligt at fastslå, om der er tale om arytmiinduceret hjertesvigt eller hjertesvigt, som forværres yderligere af arytmier. Pragmatisk iværksættes derfor ofte både behandling mod kronisk systolisk hjertesvigt og arytmiinduceret hjertesvigt med frekvensregulerende medicin og/eller kardiovertering. Reversibilitet af hjertesvigt efter arytmiinduceret behandling vil tale for diagnosen. Ofte vil ablationsbehandling være relevant som en langsigtet rytmekontrollerende strategi.

## Familiær dilateret kardiomyopati

Dilateret kardiomyopati (DCM) er i 35-40% af tilfældene arveligt betinget. Hos patienter < 60 år uden anden oplagt forklaring på DCM eller med familiær forekomst af hjertesvigt eller pludselig død (SCD) anbefales, at patienten henvises til en klinik for arvelige hjertesygdomme. Her tilbydes rådgivning, genetisk testning for sygdomsfremkaldende mutationer i gener for bl.a. hjertemuskelproteinerne titin og lamin A/C (LMNA) samt iværksættelse af familieudredning.

Medicinsk behandling af familiær DCM adskiller sig ikke fra behandlingen af DCM af andre årsager, men identifikation af særligt arytmogene varianter kan være vejledende ved risikostratificering. Bærere af sygdomsfremkaldende varianter i visse gener (f.eks. LMNA og RBM20) betragtes som patienter i høj risiko, og primær profylaktisk ICD-implantation bør overvejes også ved LVEF > 35% [22, 23].

## Indikation for at tilbyde implanterbar kardioverterdefibrillator/cardiac resynchronization therapy

En ICD kan behandle takyarytmier med hurtig pacing eller med et DC-stød og gives for at forebygge pludselig død. Der er international konsensus om at tilbyde en profylaktisk ICD til patienter med hjertesvigt, som skyldes iskæmisk hjertesygdom i NYHA-klasse II-III trods optimal medicinsk behandling, samt LVEF ≤ 35%. Hos patienter uden iskæmisk hjertesygdom er prognosen generelt bedre, og man tilbyder primært ICD på de samme

kriterier, men kun til patienter < 70 år baseret på DANISH-studiet, som overordnet var neutralt, men indikerede mulig gevinst hos den yngre subgruppe [24]. For alle gælder, at man undlader at tilbyde ICD, hvis der er forventet kort restlevetid (< 1 år) eller ved svær komorbiditet. For patienter, som har overlevet hjertestop eller livstruende ventrikulær takyarytmi uden reversibel årsag, anbefales at tilbyde en sekundær profylaktisk ICD [25].

Hos patienter med venstresidigt grenblok,  $QRS \geq 150$  ms og  $LVEF \leq 35\%$  trods optimal medicinsk behandling tilbydes resynkroniseringsterapi med en cardiac resynchronization therapy-pacemaker, som er vist at forbedre overlevelse og mindske hjertesvigtssymptomer [26].

## Konklusion

Hjertesvigt er en alvorlig tilstand med flere tilgrundliggende mulige årsager. Ved hjertesvigtssubgruppen HFrEF anbefales 4-stofs farmakologisk behandling med veldokumenteret livsforlængende effekt. Udredning af den tilgrundliggende årsag kan have betydning for yderligere behandlingstiltag i form af f.eks. genetisk udredning, radiofrekvensablation og devicebehandling.

**Korrespondance** Nadia Paarup Dridi. E-mail: [napd@regionsjaelland.dk](mailto:napd@regionsjaelland.dk)

Antaget 3. september 2024

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 14. oktober 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V05240339.

doi [10.61409/V05240339](https://doi.org/10.61409/V05240339)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Aetiology and treatment of chronic heart failure with reduced left ventricular function

Heart failure with reduced ejection fraction is a syndrome consisting of symptoms (dyspnoea, fatigue, swelling) and/or signs of congestion (pulmonary crackles, oedema). It is caused by structural and/or functional pathologies, most commonly ischaemic heart disease, entailing elevated cardiac filling pressures and can result in low cardiac output. Medical treatment has evolved during the recent decades as outlined in this review, and a 4-pillar treatment strategy is recommended including a renin-angiotensin-aldosterone system blocker or sacubitril/valsartan, a betablocker, a mineralocorticoid antagonist, and an SGLT2 inhibitor.

## REFERENCER

1. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1095-1104. <https://doi.org/10.1002/ejhf.822>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
3. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(48):3467-3470.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv565>
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-1552. <https://doi.org/10.1056/NEJM198606123142404>
  5. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
  6. Wiggers H, Køber L, Gislason G et al. The DANish randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with chronic HEART failure (DANHEART): A 2 × 2 factorial trial of hydralazine-isosorbide dinitrate in patients with chronic heart failure (H-HeFT) and metformin in patients with chronic heart failure and diabetes or prediabetes (Met-HeFT). *Am Heart J.* 2021;231:137-146. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.09.020>
  7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
  8. Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H et al. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1659-1667. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442202>
  9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
  10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
  11. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
  12. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-533. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
  13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
  14. Abdin A, Bauersachs J, Soltani S et al. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023;10(1):24-31. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14197>
  15. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):632-643. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.12.028>
  16. Marti CN, Fonarow GC, Anker SD et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction – opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):286-296. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1351>
  17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
  18. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1607-1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
  19. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):394-401. <https://doi.org/10.1002/ejhf.482>
  20. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation.* 2005;112(8):1092-1097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546432>
  21. Hasdemir C, Yuksel A, Camli D et al. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(4):465-470. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03324.x>
  22. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
  23. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
  24. Køber L, J.J. Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J*

- Med. 2016;375(13):1221-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
25. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-2078. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476>
26. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>