

Mode of Death in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction

Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial

Michael R. Zile, MD; William H. Gaasch, MD; Inder S. Anand, MD, DPhil (Oxon); Markus Haass, MD; William C. Little, MD; Alan B. Miller, MD; Jose Lopez-Sendon, MD; John R. Teerlink, MD; Michel White, MD; John J. McMurray, MD; Michel Komajda, MD; Robert McKelvie, MD; Agata Ptaszynska, MD; Scott J. Hetzel, MS; Barry M. Massie, MD; Peter E. Carson, MD; for the I-Preserve Investigators

Background—The mode of death has been well characterized in patients with heart failure and a reduced ejection fraction; however, less is known about the mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction (HFPEF). The purpose of this study was to examine the mode of death in patients with HFPEF enrolled in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial and to determine whether irbesartan altered the distribution of mode of death in HFPEF.

Methods and Results—All deaths were reviewed by a clinical end-point committee, and the mode of death was assigned by consensus of the members. The annual mortality rate was 5.2% in the I-Preserve trial. There were no significant differences in mortality rate between the placebo and irbesartan groups. The mode of death was cardiovascular in 60% (including 26% sudden, 14% heart failure, 5% myocardial infarction, and 9% stroke), noncardiovascular in 30%, and unknown in 10%. There were no differences in the distribution of mode-specific mortality rates between placebo and irbesartan.

Conclusions—Sixty percent of the deaths in patients with HFPEF were cardiovascular, with sudden death and heart failure death being the most common. Treatment with irbesartan did not affect overall mortality or the distribution of mode-specific mortality rates.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00095238.

(*Circulation*. 2010;121:1393-1405.)

Key Words: heart failure ■ cardiac death ■ death, sudden ■ irbesartan ■ ventricular ejection fraction

Approximately half of all patients with chronic heart failure have a normal or near-normal (ie, a “preserved”) left ventricular ejection fraction.^{1–7} The demographic characteristics present in patients with heart failure and a preserved ejection fraction (HFPEF) differ significantly from those in patients with heart failure and a reduced ejection fraction (HFREF). Patients with HFPEF are older, are more often female, more often have hypertensive heart disease, and less often have ischemic heart disease than patients with HFREF.^{1–7} Whether overall mortality rates differ between

patients with HFPEF and HFREF is not clear. Some community-based epidemiological studies have shown that the annual mortality rate approaches 15% for both groups of patients; others have shown that the mortality rate was significantly lower in patients with HFPEF than HFREF.^{1,4,5,7} Data from randomized clinical trials (RCTs) also suggest that patients with HFPEF have a lower annual mortality (approaching 5%) than patients with HFREF.^{8–12} The reasons for these differences between mortality rates in patients with HFPEF and HFREF have not been defined. One postulated

Continuing medical education (CME) credit is available for this article. Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the quiz.

Received October 5, 2009; accepted January 29, 2010.

From the RHJ Department of Veterans Affairs Medical Center and Medical University of South Carolina, Charleston (M.R.Z.); Lahey Clinic, Burlington, Mass (W.H.G.); University of Minnesota and VA Medical Center, Minneapolis (I.S.A.); Theresienkrankenhaus, Mannheim, Germany (M.H.); Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC (J.C.L.); University of Florida—Shands Jacksonville, Jacksonville (A.B.M.); Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain (J.L.-S.); University of California, San Francisco and San Francisco VAMC, San Francisco (J.R.T., B.M.M.); Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada (M.W.); British Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK (J.J.M.); Université Paris Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France (M.K.); Hamilton Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (R.M.); Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ (A.P.); University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison (S.J.H.); and Georgetown University and Washington VAMC, Washington, DC (P.E.C.).

Correspondence to Michael R. Zile, MD, Medical University of South Carolina, Division of Cardiology, Department of Medicine, Ashley River Towers, 25 Courtenay Dr, Room 7067, Charleston, SC 29425. E-mail zilem@muscc.edu

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614

explanation is that differences in the underlying pathophysiology alter the distribution of the cause of death, making 1 group more or less vulnerable to specific causes. The mode of death has been well characterized in patients with HFREF^{13–39}; however, less is known about the mode of death in patients with HFPEF. Defining the cause of mortality in patients with HFPEF will help to improve our understanding of the underlying pathophysiology in these patients with heart failure. In particular, it is important to determine whether these patients die primarily of cardiovascular or noncardiovascular causes.

Clinical Perspective on p 1405

The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial is the largest RCT to examine patients with HFPEF and has the largest number of mortal events.¹² Eight hundred eighty-one patients randomized to I-Preserve died during the trial. The purposes of this study were to examine the mode of death in patients with HFPEF enrolled in the I-Preserve trial, to determine the frequency with which patients with HFPEF die of cardiovascular events, to examine whether the distribution of the specific mode of death in HFPEF differs significantly from that in patients with HFREF, and to determine whether irbesartan altered the distribution of mode of death in HFPEF.

Methods

Study Design

The study design and primary results of the I-Preserve study have been previously published.^{12,40,41} Briefly, 4128 patients at least 60 years of age with New York Heart Association (NYHA) class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction $\geq 45\%$ were randomly assigned to receive irbesartan 300 mg/d or placebo. The primary composite outcome was death resulting from any cause or hospitalization for cardiovascular cause (heart failure, myocardial infarction, unstable angina, arrhythmia, or stroke). Secondary outcomes included death or hospitalization for heart failure, death resulting from all causes and cardiovascular causes, and quality of life. During a mean follow-up of 49.5 months, the primary outcome occurred in 742 patients in the irbesartan group and 763 in the placebo group. Primary event rates in the irbesartan and placebo groups were 100.4 and 105.4 per 1000 patient-years, respectively (hazard ratio, 0.95; 95% confidence interval, 0.86 to 1.05; $P=0.35$). Irbesartan did not improve the outcomes of patients with HFPEF.

The trial was approved by the ethics committee at each participating center, and patients provided written informed consent. The Executive Committee designed and oversaw the trial in collaboration with representatives of the study sponsors (Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis), with assistance from a Steering Committee of country leaders. The sponsors and/or a contract research organization collected the trial data, which were then analyzed at the Statistical Data Analysis Center at the University of Wisconsin, Madison, independently of the sponsors, guided by a predefined statistical analysis plan. All investigators and committee members involved in the conduct of the study (except for a Data and Safety and Monitoring Board) were unaware of study group assignment. This manuscript was prepared and submitted for publication by the Executive and Clinical End Point committees, which had unrestricted access to the study data and vouch for the accuracy and completeness of the reported analyses.

Death Adjudication Process

All deaths were reviewed by the Clinical End Point Committee, and the mode of death was assigned by consensus of the members. For each death, the following information was reviewed: case report

forms, summary provided by the investigator, hospital death note, discharge summary from previous hospitalizations, autopsy report, and death certificate. Definitions for each mode of death category were prospectively developed by the Clinical End Point Committee and approved by the Executive Committee of the I-Preserve trial before the start of the trial.

Sudden death was defined as an unexpected death in a previously clinically stable patient. Patients in this category had recent human contact before the event. This category includes patients who after attempted resuscitation became comatose and then died. Patients who died and had been out of contact for prolonged (generally >1 week) or unknown periods of time were classified as unknown. When sufficient information was available, sudden death was subcategorized as with or without preceding cardiovascular symptoms. In the absence of such information, the sudden death event was subcategorized as unknown.

Heart failure death was defined as a death that occurred as a result of worsening or intractable heart failure. The death generally occurred during hospitalization but could have occurred at a nursing home facility or at home during hospice care. Terminal arrhythmias associated with heart failure deaths were classified as a heart failure death. Heart failure secondary to a recent myocardial infarction (MI) was classified as an MI death. Patients with worsening heart failure had many of the following features: symptoms of heart failure, signs on physical examination of heart failure, and diagnostic evidence of heart failure such as an abnormal chest x-ray, significant increase in brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal prohormone BNP (NT-proBNP), or prerenal azotemia.

When sufficient information was available, heart failure death was subcategorized as with or without low output and/or congestion. In the absence of such information, the heart failure death event was subcategorized as unknown. Low output was indicated by fatigue, signs of vasoconstriction, prerenal azotemia, need for vasopressors, low cardiac output, or hypotension. Congestion was indicated by symptoms and signs on physical examination, chest x-ray, and noninvasive and invasive measurements.

MI death was defined as a death that occurred after a verified definite acute MI. In cases of death occurring outside the hospital, a death was classified as an MI death if the autopsy findings showed a recent MI or a recent coronary thrombus. The criteria necessary to satisfy the diagnosis for an acute, evolving, or recent acute MI included two of the following: typical changes in biochemical markers of myocardial necrosis (troponin, total creatine phosphokinase, or creatine kinase-MB), ischemic cardiac symptoms, and ECG change typical of ST-segment elevation or non-ST-segment elevation MI. We chose the following as biochemical indicators for detecting myocardial infarction: maximal concentration of troponin T or I ≥ 2 times the upper limit of normal on at least 1 occasion, maximal value of creatine kinase-MB >2 times the upper limit of normal on at least 1 occasion, or total creatine kinase, in the absence of available troponin or creatine kinase-MB assay, >5 times the upper limit of normal.

The following are ECG indicators for detecting myocardial infarction: ST-segment elevation consisting of new or presumed new ST-segment elevation at the J point in ≥ 2 contiguous leads with the cutoff points ≥ 0.2 mV in leads V_1 , V_2 , or V_3 or ≥ 0.1 mV in other leads; development of a Q wave in lead V_1 through V_3 or the development of a Q wave ≥ 30 ms (0.03 seconds) in leads I, II, aVL, aVF, V_4 , V_5 , or V_6 (Q-wave changes must be present in any 2 contiguous leads and ≥ 1 mm in depth.); or characteristic ST-T-wave changes compatible with non-ST-segment elevation MI. Evidence that would raise the index of suspicion in the absence of clear data on ECG and/or enzyme changes included the use of thrombolytics; angiographic evidence of acute thrombus; echocardiographic, radionuclide, or contrast ventriculography evidence of a new wall motion abnormality; or evidence of infarct complication such as myocardial rupture or papillary muscle dysfunction.

It should be noted that the I-Preserve End Point Committee Charter was written in 2001 to 2002 and used the existing guideline definition of acute MI. To be consistent throughout the length of the trial, this definition was not changed after the publication of the most

recent guideline document, "Universal Definition of Myocardial Infarction."⁴²

Cerebrovascular accident death was defined as a death that occurred after a hospital-verified definite stroke. In cases of death occurring outside the hospital, a death was classified as a cerebrovascular accident death if autopsy findings showed a recent stroke. Stroke was defined as a persistent (≥ 24 hours) disturbance of focal neurological function resulting in symptoms thought to be due to atherothrombotic or thrombotic cerebral infarction, embolus, or evidence of hemorrhage or for which there was no certain cause. Diagnosis required characteristic history, physical examination, imaging techniques, and/or autopsy data.

Cardiovascular procedure death was defined as a death that occurred during the operative or perioperative period that could be directly attributed to the procedure itself.

Other cardiac death was defined as a death that could be attributed to a cardiac reason but was not one of the other modes listed above. For example, deaths resulting from valvular heart disease were considered other cardiac deaths.

Other vascular death was defined as a death that could be attributed to a vascular reason. These included such events as pulmonary embolism, aortic dissection, or aortic rupture.

Noncardiovascular death was defined as a death that could be attributed to a noncardiac reason. These included subcategories such as renal, respiratory, cancer, trauma, infection/sepsis, suicide, and other.

Unknown death was defined as a death in which no specific morbid event classification could be assigned. In the present study, this category was analyzed separately.

Statistical Analysis

Differences in demographic characteristics for patients who died and those who did not die, patients with noncardiovascular and those with cardiovascular mortality, and patients with sudden and those with heart failure mortality were examined through the use of 2-sided Student *t* tests, Wilcoxon rank-sum tests, or Fisher exact tests determined by variable type and distributional shape. Cox proportional-hazards analysis was used to compare the rates of death for each mode of mortality individually and by treatment arm, baseline age, gender, NYHA class, previous hospitalization for heart failure before randomization, NT-proBNP, the presence of diabetes, region, and ejection fraction. To correct for the large number of comparisons made, statistically significant difference was defined as $P < 0.001$. This conservative approach was equivalent to a Bonferroni correction for 50 comparisons. If a global Cox proportional-hazards analysis over the multiple levels of NYHA class, ejection fraction, and region was significant at $P < 0.001$, then subsequent adjustments to the *P* values for pairwise comparisons were based on a Bonferroni adjustment for that specific number of comparisons. All *P* values reported were unadjusted unless otherwise specified.

Results

Demographics

Of the 4128 patients enrolled in I-Preserve, a total of 881 randomized patients died, 436 in the placebo group, 445 in the irbesartan group. There were no statistically significant differences in baseline characteristics between patients who died in the placebo versus the irbesartan group. Some of the baseline characteristics of the patients who died were significantly different from those of patients who did not die (Table 1). The patients who died were older; more often were male; more often had atrial arrhythmias, anemia, diabetes, lower GFR, and ischemic heart disease; had more frequent heart failure hospitalizations before randomization; and had a higher baseline NT-proBNP value (all $P < 0.001$).

In addition, the demographic data were examined in patients with cardiovascular versus those with a noncardio-

vascular mortality and in patients with sudden death versus those with heart failure mortality (Table 2). Patients with cardiovascular mortality were more likely to have evidence of coronary heart disease. Patients with sudden death were more likely to be taking a loop diuretic and to have decreased renal function.

All-Cause Mortality Rate

The cumulative incidence of all-cause mortality for the patients randomized in the I-Preserve trial was $\approx 25\%$ over 5 years, 5.2% annually, and 52.4/1000 patient-years (Figure 1 and Tables 3 and 4). There were no statistically significant differences in all-cause mortality between the placebo and irbesartan groups (Figure 1).

Mode of Death

Sixty percent of the deaths were cardiovascular, 30% were noncardiovascular, and 10% were unknown. The specific distributions of mode of death categories are shown in Table 3. There were no statistically significant association between the distribution of mode of death categories between patients in the placebo versus the irbesartan group ($P = 0.125$). Kaplan-Meier cumulative event curves for cardiovascular death, noncardiovascular death, sudden death, and heart failure death are shown in Figures 2 and 3, and event rates for all modes of death are presented in Table 4. These cumulative event curves demonstrate that the mortalities in each mode of death category occurred in a linear and steady pattern that was equally distributed across the follow-up period and that treatment had no effect on the rate of any mode of death category.

Demographic Factors Associated With Mode of Death

Potential demographic factors that may have affected the event rate of mode of death categories were examined: age, gender, NYHA classification, previous hospitalization before randomization, NT-proBNP, presence of diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction, and region of residence. These factors were chosen on the basis of the differences in demographics between patients who died and those who did not die. Results are shown in Table 5. All demographic variables examined except region had a significant association with rate of all-cause mortality at an $\alpha = 0.001$ level, although a less conservative adjustment would consider region to have a significant association ($P = 0.0075$). A significant increase in event rate was seen in all examined modes of death for those ≥ 75 years of age, NT-proBNP > 339 pg/mL, and presence of diabetes mellitus. Women had a significant decrease in rates of events for all modes except heart failure death. Those who had a previous hospitalization for heart failure had increased rates of events for all modes except noncardiovascular death. NYHA class IV was associated with increased rates of all-cause mortality and cardiovascular death. However, no difference appeared between classes II and III. The lowest left ventricular ejection fraction quartile ($< 53\%$) had significantly higher rates of all-cause mortality, cardiovascular death, and particularly sudden death compared with the other 3 quartiles, which were all compa-

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Who Died Versus Those Who Did Not Die

	Deceased (n=881)	Not Deceased (n=3247)	P
Demographics			
Age			
Mean, y	74±7	71±7	<0.001
≥75 y, n (%)	432 (49)	981 (30)	<0.001
Women, n (%)	447 (51)	2044 (63)	<0.001
Race, n (%)			
White	823 (93)	3036 (94)	0.085
Black	26 (3)	56 (2)	
Asian	4 (0)	30 (1)	
Other	28 (3)	124 (4)	
Clinical			
NYHA class, n (%)			
II	187 (21)	683 (21)	<0.001
III	649 (74)	2495 (77)	
IV	45 (5)	67 (2)	
Heart rate, bpm	73±11	71±10	<0.001
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	136±17	137±14	0.117
Diastolic	77±9	79±9	<0.001
Body mass index, kg/m ²	29±6	30±5	0.004
ECG findings, n (%)			
Left ventricular hypertrophy	272 (31)	988 (30)	0.805
Left bundle-branch block	87 (10)	249 (8)	0.037
Atrial fibrillation or flutter	219 (25)	478 (15)	<0.001
Ejection fraction	0.58±0.1	0.6±0.09	<0.001
Cause of heart failure,* n (%)			
Ischemia	284 (32)	752 (23)	<0.001
Hypertension	464 (53)	2158 (66)	<0.001
Heart failure hospitalization (previous 6 mo), n (%)	493 (56)	1323 (41)	<0.001
Medical history, n (%)			
Hypertension	753 (85)	2897 (89)	0.002
Angina symptoms	349 (40)	1303 (40)	0.786
Unstable angina	81 (9)	234 (7)	0.053
MI	267 (30)	702 (22)	<0.001
PCI or CABG	135 (15)	413 (13)	0.05
Atrial fibrillation	359 (41)	850 (26)	<0.001
Diabetes mellitus	314 (36)	820 (25)	<0.001
Stroke or transient ischemic attack	126 (14)	273 (8)	<0.001
Quality of life			
Score on the Minnesota living with heart failure scale			
Median	46	42	0.002
Interquartile range	29–63	27–57	

(Continued)

Table 1. Continued

	Deceased (n=881)	Not Deceased (n=3247)	P
Laboratory measurements			
Hemoglobin			
Mean, g/dL	14±2	14±2	<0.001
Anemia, n (%)	178 (21)	336 (11)	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.1±0.38	1±0.31	<0.001
Estimated glomerular filtration rate			
Mean, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² of BSA	66±23	74±22	<0.001
<60 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² , n (%)	376 (43)	869 (27)	<0.001
Potassium, mmol/L	4.5±0.49	4.4±0.47	0.001
NT-proBNP, pg/mL			
Median	914	270	<0.001
Interquartile range	326–1924	114–708	
Medication, n (%)			
Diuretic	755 (88)	2568 (82)	<0.001
Loop	579 (68)	1500 (48)	<0.001
Thiazide	228 (27)	1302 (42)	<0.001
Spironolactone	200 (23)	421 (13)	<0.001
ACE inhibitor	240 (28)	766 (24)	0.033
Digoxin	192 (22)	352 (11)	<0.001
β-blocker	470 (55)	1890 (60)	0.005
Antiarrhythmic drug	104 (12)	247 (8)	<0.001
Calcium channel blocker	305 (36)	1284 (41)	0.005
Nitrate	267 (31)	806 (26)	0.001
Oral anticoagulant	221 (26)	543 (17)	<0.001
Antiplatelet	477 (56)	1871 (60)	0.042
Lipid-lowering agent	212 (25)	1019 (33)	<0.001

PCI indicates percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft surgery; BSA, body surface area; and ACE, angiotensin-converting enzyme.

*Cause of heart failure was designated by the investigator.

table. The only significant association for region and mode of death was for noncardiovascular deaths; Eastern Europeans saw a much lower rate of noncardiovascular events compared with Western Europeans and North Americans.

Discussion

The purpose of this study was to examine the mode of death in patients with HFPEF enrolled in the I-Preserve trial, to determine the frequency with which patients with HFPEF die of cardiovascular events, to determine whether irbesartan altered the distribution of mode of death in HFPEF, and to examine whether the distribution of the specific mode of death in HFPEF differs significantly from that in patients with HFREF. The results from the present study support the following conclusions. First, 60% of the deaths in patients with HFPEF were cardiovascular, with sudden death and heart failure being the most common. Second, treatment with irbesartan did not affect overall mortality or the distribution of mode-specific mortality rates. Third, the distribution of the

Table 2. Baseline Characteristics of Patients Who Died of Noncardiovascular Versus Cardiovascular Causes and Sudden Death Versus Heart Failure Mortality

	Non-CV (n=268)	CV (n=532)	P	SD (n=231)	HF (n=125)	P
Demographic						
Age						
Mean, y	75±8	74±7	0.036	74±7	76±7	0.028
≥75 y, n (%)	130 (49)	260 (49)	0.94	104 (45)	62 (50)	0.437
Female sex, n (%)						
Race, n (%)			0.399			0.291
White	245 (91)	502 (94)		221 (96)	117 (94)	
Black	9 (3)	13 (2)		5 (2)	4 (3)	
Asian	2 (1)	2 (0)		0 (0)	2 (2)	
Other	12 (4)	15 (3)		5 (2)	2 (2)	
Clinical						
NYHA class, n (%)			0.263			0.96
II	57 (21)	115 (22)		49 (21)	26 (21)	
III	202 (75)	385 (72)		169 (73)	91 (73)	
IV	9 (3)	32 (6)		13 (6)	8 (6)	
Heart rate, bpm	73±12	74±11	0.278	73±10	74±11	0.446
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	135±17	136±17	0.858	136±16	134±20	0.496
Diastolic	77±10	78±9	0.106	78±8	75±9	0.008
Body mass index, kg/m ²	29±5	29±6	0.847	29±5	29±6	0.517
ECG findings, n (%)						
Left ventricular hypertrophy	78 (29)	163 (31)	0.684	84 (36)	33 (26)	0.059
Left bundle-branch block	18 (7)	65 (12)	0.019	32 (14)	17 (14)	1
Atrial fibrillation or flutter	63 (24)	131 (25)	0.793	48 (21)	44 (35)	0.004
Ejection fraction	0.59±0.1	0.57±0.09	0.001	0.57±0.09	0.57±0.09	0.717
Cause of heart failure,* n (%)						
Ischemia	73 (27)	193 (36)	0.011	88 (38)	44 (35)	0.646
Hypertension	146 (54)	270 (51)	0.33	116 (50)	60 (48)	0.739
HF hospitalization (previous 6 mo), n (%)	138 (51)	311 (58)	0.07	128 (55)	75 (60)	0.433
Medical history, n (%)						
Hypertension	227 (85)	452 (85)	0.917	200 (87)	100 (80)	0.127
Angina symptoms	83 (31)	235 (44)	<0.001	105 (45)	46 (37)	0.118
Unstable angina	27 (10)	49 (9)	0.703	17 (7)	14 (11)	0.24
MI	68 (25)	175 (33)	0.034	81 (35)	35 (28)	0.193
PCI or CABG	44 (16)	82 (15)	0.758	36 (16)	20 (16)	1
Atrial fibrillation	105 (39)	221 (42)	0.543	86 (37)	63 (50)	0.018
Diabetes mellitus	94 (35)	188 (35)	1	87 (38)	53 (42)	0.427
Stroke or transient ischemic attack	35 (13)	80 (15)	0.522	27 (12)	17 (14)	0.615
Quality of life						
Score on the Minnesota living with heart failure scale						
Median	40	48	0.008	47	50	0.232
Interquartile range	26–55	30–65		29–63	30–67.75	
Laboratory measurements						
Hemoglobin						
Mean, g/dL	14±2	14±2	0.289	14±2	14±2	0.561
Anemia, n (%)	66 (26)	96 (18)	0.019	48 (21)	24 (20)	0.89
Creatinine, mg/dL	1.2±0.4	1.1±0.36	0.047	1.1±0.38	1.2±0.36	0.032

(Continued)

Table 2. Continued

	Non-CV (n=268)	CV (n=532)	P	SD (n=231)	HF (n=125)	P
Estimated glomerular filtration rate						
Mean, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² of BSA	63±23	67±23	0.033	70±24	62±22	0.002
<60 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² , n (%)	129 (50)	214 (41)	0.018	81 (35)	67 (55)	<0.001
Potassium, mmol/L	4.5±0.51	4.5±0.48	0.352	4.5±0.48	4.6±0.54	0.517
NT-proBNP, pg/mL						
Median	787	986	0.016	924	1244	0.071
Interquartile range	295–1653.5	365.75–2064.5		353.75–2014	429.75–2797	
Medication, n (%)						
Diuretic	218 (85)	467 (90)	0.032	194 (87)	116 (94)	0.097
Loop	171 (67)	361 (70)	0.411	142 (64)	104 (84)	<0.001
Thiazide	53 (21)	149 (29)	0.015	70 (32)	22 (18)	0.005
Spironolactone	60 (23)	122 (24)	1	50 (23)	35 (28)	0.244
ACE inhibitor	65 (25)	149 (29)	0.348	69 (31)	37 (30)	0.903
Digoxin	49 (19)	121 (23)	0.197	47 (21)	39 (31)	0.038
β-blocker	126 (49)	296 (57)	0.039	127 (57)	62 (50)	0.216
Antiarrhythmic drug	37 (14)	62 (12)	0.361	28 (13)	18 (15)	0.623
Calcium channel blocker	93 (36)	183 (35)	0.812	70 (32)	45 (36)	0.405
Nitrate	78 (30)	164 (32)	0.742	73 (33)	34 (27)	0.332
Oral anticoagulant	69 (27)	134 (26)	0.795	51 (23)	44 (35)	0.017
Antiplatelet	142 (55)	293 (57)	0.759	133 (60)	53 (43)	0.002
Lipid-lowering agent	68 (26)	126 (24)	0.538	59 (27)	31 (25)	0.799

Abbreviations as in Table 1, plus CV indicates cardiovascular; SD, sudden death; and HF, heart failure.

*Cause of heart failure was designated by the investigator.

mode of death categories in patients with HFPEF appeared to be different than that reported for patients with HFREF, with HFPEF patients having more noncardiovascular, fewer sudden, and fewer heart failure deaths than HFREF patients.

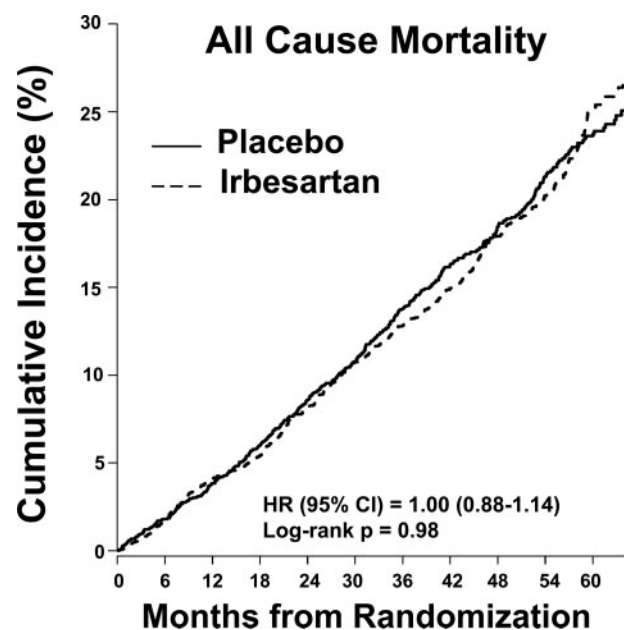


Figure 1. Cumulative incidence of all cause mortality rate in I-Preserve patients treated with placebo vs irbesartan. The 5-year all-cause mortality was ≈25%. There were no significant differences between placebo- and irbesartan-treated patients.

Comparison With Other HFPEF RCTs

In addition to I-Preserve, 3 other RCTs examined patients with HFPEF and reported some data on the distribution of the mode of death categories (Table 5).^{8–12} I-Preserve provided the largest sample size of mortal events; in fact, the number of deaths in I-Preserve exceeded all of the deaths in the other 3 studies combined. The percent of noncardiovascular deaths was nearly identical in all 4 studies. In addition, the incidence of sudden death was similar between I-Preserve and Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Preserved). However, the rate of heart failure death was lower in I-Preserve than in CHARM-Preserved or the Digitalis Investigator Group (DIG-Preserved) study. This difference in heart failure death may relate in part to the differences in ejection fraction, sex, and ischemic heart disease in CHARM-Preserved versus I-Preserve. For example, in CHARM-Preserved, 35% of the patients had an ejection fraction <50% compared with 12% in I-Preserve. I-Preserve had fewer patients with ischemic heart disease and more women than CHARM-Preserved. As the analyses in the present study demonstrated, an ejection fraction <50%, the presence of ischemic heart disease, and male sex were associated with a higher rate of heart failure death. The direct comparisons between I-Preserve and the other 3 studies are limited in part by differences in enrollment criteria, patient demographics, and the event adjudication process. For example, DIG and CHARM enrolled patients of all ejection fraction values; DIG-Preserved analyzed patients with an ejection fraction >45%; and CHARM-Preserved

Table 3. Mode of Death Distribution Measured as a Percentage of Total Mortality

	Total	Placebo	Irbesartan
All-cause mortality, n	881	436	445
Sudden death, n (% of TM)	231 (26)	118 (27)	113 (25)
With preceding CV symptoms, n (% of SD)	39 (17)	22 (19)	17 (15)
Without preceding CV symptoms, n (% of SD)	85 (37)	44 (37)	41 (37)
Unknown, n (% of SD)	106 (46)	52 (44)	54 (48)
Heart failure, n (% of TM)	125 (14)	55 (13)	70 (16)
Low output, n (% of HF)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Congestion, n (% of HF)	30 (25)	15 (28)	15 (22)
Low output and congestion, n (% of HF)	73 (60)	33 (61)	40 (59)
Unknown, n (% of HF)	18 (15)	6 (11)	12 (18)
MI, n (% of TM)	45 (5)	23 (5)	22 (5)
Stroke, n (% of TM)	76 (9)	40 (9)	36 (8)
Cardiovascular procedure, n (% of TM)	13 (1)	2 (0)	11 (2)
Other cardiac death, n (% of TM)	10 (1)	6 (1)	4 (1)
Other vascular death, n (% of TM)	32 (4)	21 (5)	11 (2)
Noncardiovascular, n (% of TM)	268 (30)	134 (31)	134 (30)
Renal, n (% of non-CV)	9 (3)	3 (2)	6 (5)
Respiratory, n (% of non-CV)	19 (7)	11 (8)	8 (6)
Cancer, n (% of non-CV)	104 (39)	52 (39)	52 (39)
Trauma, n (% of non-CV)	6 (2)	2 (2)	4 (3)
Infection/sepsis, n (% of non-CV)	72 (27)	39 (30)	33 (25)
Suicide, n (% of non-CV)	3 (1)	1 (1)	2 (2)
Other, n (% of non-CV)	51 (19)	24 (18)	27 (20)
Unknown, n (% of TM)	81 (9)	37 (8)	44 (10)

CV indicates cardiovascular mortality; TM, total mortality; SD, sudden death mortality; HF, heart failure mortality; and non-CV, noncardiovascular mortality.

analyzed patients with an ejection fraction >40%. In DIG-Preserved, events were not adjudicated by an end-point committee but rather were categorized by the local investigators. In I-preserve, patients were older, more often female, and less likely to have ischemic heart disease compared with CHARM-Preserved participants. In addition, some mode of death categories, eg, unknown and other vascular, were not reported in the other 3 studies. This may have changed the percentages reported in other categories. For example, in some RCTs in HFPEF and HFREF, patients adjudicated “as unknown” were placed in the cardiovascular mortality category as “other cardiovascular” mortality. All of these factors may have contributed to the differences in the numbers presented for each of these 4 studies.

Comparison With HFREF RCTs

To compare the results of the present study examining patients with HFPEF with results of previous studies examining patients with HFREF, the results of 20 previous HFREF studies were summarized and are presented in Table 6.^{13–39} Fourteen studies examining the results of pharmacological studies^{13–28} and 6 studies^{29–39} examining the results of device

Table 4. Mortality Rate for Each Mode of Death

	Total	Placebo	Irbesartan	P
All cause	52.4	52.3	52.6	0.98
Cardiovascular	31.7	31.8	31.5	0.91
Sudden death	13.8	14.2	13.3	0.64
Heart failure	7.4	6.6	8.3	0.21
MI	2.7	2.8	2.6	0.83
Stroke	4.5	4.8	4.3	0.59
Cardiovascular procedure	0.8	0.2	1.3	0.03
Other cardiac death	0.6	0.7	0.5	0.51
Other vascular death	1.9	2.5	1.3	0.08
Noncardiovascular	16	16.1	15.8	0.86
Unknown	4.8	4.4	5.2	0.51

Mortality rate is expressed as rate per 1000 patient-years.

studies were averaged. This summary suggests that there are differences in the distribution of the mode of death categories between patients with HFREF and those with HFPEF.

Noncardiovascular mortality was lower in HFREF than in HFPEF patients (15% versus 30%). Data from the present study suggest that 1 factor that may increase noncardiovascular mortality is related to age. In the present study, age ≥ 75 years was associated with a higher noncardiovascular mortality rate. The average age in studies of patients with HFREF is substantially lower than in studies of patients with HFPEF. The fact that noncardiovascular mortality is higher in HFPEF than HFREF also highlights one of the difficulties in the development and testing of new therapeutic strategies in patients with HFPEF. In fact, the ability to distinguish any potential therapeutic effect of irbesartan on cardiovascular mortality would be reduced when the effect on total mortality is examined.

When modes of death were analyzed as a percentage of all mortal events, sudden death and heart failure death were higher in HFREF than HFPEF patients. For example, in HFREF patients, the mode of death was sudden death in 40% of the total mortal events compared with 27% in HFPEF patients. In HFREF patients, the mode of death was heart failure death in 35% of the total mortal events compared with 15% in HFPEF patients. However, if mode of death is analyzed as a percentage of cardiovascular deaths, comparisons between HFPEF and HFREF show similar results. For example, in HFREF patients, the mode of death was sudden death in 48% of the cardiovascular deaths compared with 43% in HFPEF patients. In HFREF patients, the mode of death was heart failure death in 41% of the cardiovascular deaths compared with 24% in HFPEF patients.

Regardless of the method used to analyze these data, sudden death and heart failure death were the most common cardiovascular deaths in both the HFREF and HFPEF groups. These data suggest that we should pursue management strategies that could effectively reduce the incidence of sudden death and heart failure death in patients with HFPEF.

Insights Into the Pathophysiology of HFPEF

Defining the mode of death in the I-Preserve study provided important insights into the pathophysiology underlying the

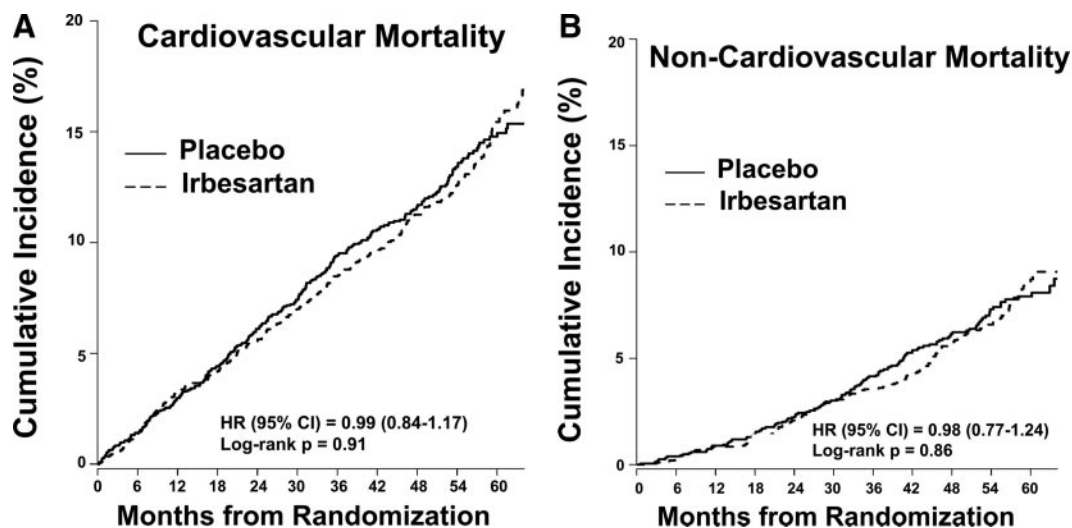


Figure 2. A, Cumulative incidence of cardiovascular mortality rate in I-Preserve patients treated with placebo vs irbesartan. The 5-year cardiovascular mortality was $\approx 15\%$. There were no significant differences between placebo- and irbesartan-treated patients. B, Cumulative incidence of noncardiovascular mortality rate in I-Preserve patients treated with placebo vs irbesartan. The 5-year noncardiovascular mortality was $\approx 9\%$. There were no significant differences between placebo- and irbesartan-treated patients.

presence of heart failure in patients with HFPEF. Despite the advanced age and the presence of comorbid states in patients with HFPEF, the mode of death was cardiovascular in 60% of the patients. In addition, the most common cardiovascular deaths in patients with HFPEF were heart failure death and sudden death. How do patients with HFPEF die of progressive heart failure or sudden death, and why is the rate lower than that observed in HFREF trials? A number of factors may affect the distribution of the mode of death categories in patients with heart failure. These factors include the extent of structural and functional abnormalities present such as the extent of systolic versus diastolic dysfunction and concentric versus eccentric remodeling.^{43–54} Patients with HFREF have dominant abnormalities in systolic function, left ventricular dilation, and eccentric remodeling. In contrast, patients with HFPEF have dominant abnormalities in diastolic function,

normal left ventricular size, and concentric remodeling. These structural and functional abnormalities may account for some of the differences in the distribution of the mode of death categories discussed below.

Heart failure deaths may be related to low output, congestion, or some combination of both. Cardiac output may decline as a result of a decline in ejection fraction; this effect, however, is buffered by progressive left ventricular dilation and eccentric remodeling, which may allow a normal stroke volume even in the presence of a low ejection fraction. In HFREF patients with an end-diastolic dimension of 7.0 to 7.5 cm (end-diastolic volume, ≈ 165 mL/m²), an ejection fraction of 10% to 15% would produce a depressed stroke volume of ≈ 20 mL/m² and a cardiac index of only 1.4 L \cdot m⁻² \cdot min⁻¹. The presence of reduced contractile function in patients with HFREF constrains the potential to increase stroke volume

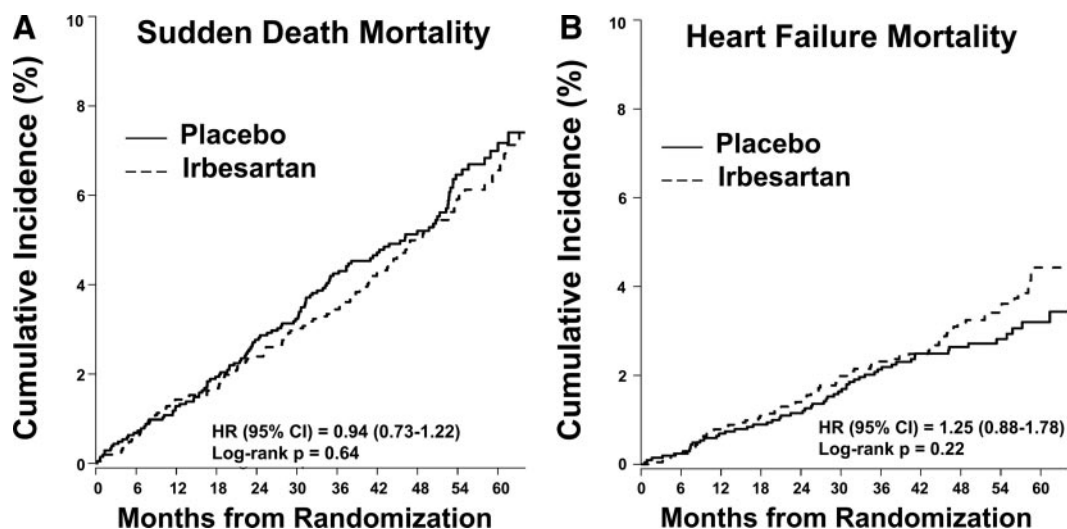


Figure 3. A, Cumulative incidence of or sudden death mortality rate in I-Preserve patients treated with placebo vs irbesartan. The 5-year sudden death mortality was $\approx 7\%$. There were no significant differences between placebo- and irbesartan-treated patients. B, Cumulative incidence of heart failure mortality rate in I-Preserve patients treated with placebo vs irbesartan. The 5-year heart failure mortality was $\approx 4\%$. There were no significant differences between placebo- and irbesartan-treated patients.

Table 5. Baseline Demographic Factors Versus Mode of Death Distribution

	All Cause		Non-CV		CV		SD		HF	
	Rate*	P	Rate	P	Rate	P	Rate	P	Rate	P
Age, y										
<75	39.4 (449)		10.5 (120)		25.4 (289)		11.2 (128)		5 (57)	
≥75	80 (432)	<0.001	27.4 (148)	<0.001	45 (243)	<0.001	19.1 (103)	<0.001	12.6 (68)	<0.001
Sex										
Female	43.2 (447)		12.6 (130)		25.1 (260)		10.1 (104)		6 (62)	
Male	67.2 (434)	<0.001	21.4 (138)	<0.001	42.1 (272)	<0.001	19.7 (127)	<0.001	9.8 (63)	0.006
Previous hospitalizations for HF										
No	40.4 (388)		13.5 (130)		23 (221)		10.7 (103)		5.2 (50)	
Yes	68.5 (493)	<0.001	19.2 (138)	0.004	43.2 (311)	<0.001	17.8 (128)	<0.001	10.4 (75)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL										
<339	25.3 (188)		9 (67)		13.8 (103)		6.3 (47)		2.6 (19)	
≥339	82.5 (546)	<0.001	23.1 (153)	<0.001	51.8 (343)	<0.001	22.5 (149)	<0.001	12.5 (83)	<0.001
Diabetes mellitus										
No	45.6 (567)		14 (174)		27.7 (344)		11.6 (144)		5.8 (72)	
Yes	71.8 (314)	<0.001	21.5 (94)	<0.001	43 (188)	<0.001	19.9 (87)	<0.001	12.1 (53)	<0.001
NYHA class										
Global P		<0.001		0.579		<0.001		0.022		0.049
II	52.3 (187)	Reference	15.9 (57)		32.2 (115)	Reference	13.7 (49)		7.3 (26)	
III	50.6 (649)	1	15.8 (202)		30 (385)	1	13.2 (169)		7.1 (91)	
IV	112.1 (45)	<0.001	22.4 (9)		79.7 (32)	<0.001	32.4 (13)		19.9 (8)	
Ejection fraction, %										
Global P		<0.001		0.224		<0.001		<0.001		0.003
>65	43.1 (191)	Reference	15.9 (63)		21.9 (87)	Reference	10.6 (42)	Reference	4.5 (18)	
65–60	43.4 (221)	1	14.5 (65)		25.2 (113)	1	9.4 (42)	1	6.7 (30)	
59–53	44.6 (205)	1	14.3 (60)		26.5 (111)	1	12.4 (52)	1	6.9 (29)	
≤52	79.2 (264)	<0.001	19.3 (80)		53.3 (221)	<0.001	22.9 (95)	<0.001	11.6 (48)	
Region										
Global P		0.008		<0.001		0.999		0.72		0.159
Eastern Europe	45.2 (284)	Reference	8.4 (53)		31.4 (197)		13.5 (85)		5.4 (34)	
Western Europe	58 (332)		21.2 (121)	<0.001	31.6 (181)		14.9 (85)		8.7 (50)	
North America	58 (132)		21.1 (48)	<0.001	32.1 (73)		11.4 (26)		7.5 (17)	
South America	50.7 (111)		16.4 (36)	0.012	32 (70)		13.3 (29)		9.6 (21)	
Other	65.5 (22)		29.8 (10)	0.001	32.8 (11)		17.9 (6)		8.9 (3)	

Abbreviations as in Table 2.

*Rate per 1000 patient-years (No. of events).

despite a large left ventricular end-diastolic volume. However, a normal ejection fraction does not necessarily indicate a normal stroke volume or cardiac output. Indeed, a low stroke volume should be expected in some patients with HFPEF (ie, those with small hearts and a low end-diastolic volume). For example, an end-diastolic dimension <4.5 cm may be present in as many as 20% of patients with HFPEF.^{43,44,46,48} A dimension of 4.0 to 4.5 cm (by echocardiography) corresponds to a volume of ≈80 mL or a body surface area of 40 mL/m², and if the ejection fraction is 50% to 55%, the stroke volume could be as low as 20 mL/m². At a heart rate of 70 to 100 bpm, the cardiac index might be only 1.4 L·m⁻²·min⁻¹. Thus, some patients with HFPEF can exhibit a low cardiac output that is comparable to that seen in HFREF patients.

One consequence of decreased cardiac output is activation of neurohormonal mechanisms that lead to vasoconstriction, salt and water retention, and increased diastolic filling pressures.⁵⁵ Regardless of the ejection fraction, heart failure patients who develop acute decompensated heart failure have significant, progressive increases in left ventricular filling pressures.⁴⁹ Although left ventricular filling pressures were not measured in I-Preserve, heart failure death was adjudicated as a congestive state in most patients. Therefore, terminal patients with heart failure, regardless of whether they have HFREF or HFPEF, exhibit high left ventricular diastolic pressures, and some have a low cardiac output. Such heart failure can lead to circulatory failure and death.

Sudden death as an adjudicated mode of death may result from a variety of reasons, including ventricular arrhythmias

Table 6. Mode of Death Distribution in I-Preserve Compared With Previous RCTs

	HFPEF, n (%)				HFREF, mean % (range)	
	I-Preserve	CHARM-Preserved	PEP-CHF	DIG-Preserved	Drugs*	Devices†
Total	881	481	109	231		
Sudden death	231 (26)	134 (28)	NR	NR	42 (23–58)	28 (21–34)
Heart failure	125 (14)	102 (21)	NR	64 (28)	36 (27–56)	45 (34–63)
MI	44 (5)	13 (3)	NR	NR	7 (2–15)	6 (3–15)
Stroke	76 (9)	33 (7)	NR	NR	5 (3–6)	5 (3–6)
CV procedure	13 (1)	13 (3)	NR	NR	2 (1–3)	2 (1–3)
Other cardiac	10 (1)	35 (7)	NR	NR	7 (2–11)	6 (3–10)
Other vascular	32 (4)	NR	NR	NR	NR	NR
Noncardiovascular	268 (30)	141 (29)	31 (28)	69 (30)	14 (4–20)	15 (5–17)
Unknown	81 (9)	NR	NR	NR	NR	NR

PEP-CHF indicates Perindopril in Elderly People With Chronic Heart Failure; CV, cardiovascular; and NR, not reported.

*Data obtained from studies described in References 13 through 28.

†Data obtained from studies described in references 29–39.

(both tachycardias and bradycardias), heart block, and other causes of sudden hemodynamic collapse. Although the adjudication process cannot define the specific cause of sudden death, it is commonly presumed that many are related to arrhythmias. This is supported by the reduction in sudden death in HFREF trials using devices with a defibrillator function. The underlying clinical, structural, and functional factors that predispose to the development of arrhythmias may be similar in patients with HFREF and HFPEF; however, their frequency and severity may differ. For example, epicardial coronary artery disease causing ischemic heart disease is more common in patients with HFREF. In contrast, subendocardial ischemia related to increased left ventricular diastolic pressures in a left ventricle with concentric remodeling is more common in patients with HFPEF. Both forms of ischemia may lead to ventricular arrhythmias; however, coronary artery disease is likely to result in more frequent ischemia and to place larger areas of the myocardium at risk.

Arrhythmias may also be related to myocardial fibrosis. Both patients with HFREF and those with HFPEF may have increased fibrosis; however, the pattern and extent of this fibrosis differ between the 2 groups. HFREF is associated with regional and patchy fibrosis, which more commonly leads to arrhythmias than the diffuse increase in extracellular matrix fibrillar collagen seen in patients with HFPEF. In addition, the myocardial fiber stretch that accompanies eccentric remodeling also contributes to a higher rate of arrhythmias in HFREF patients.

Therefore, both patients with HFREF and those with HFPEF have underlying pathophysiological conditions that make them vulnerable to the mechanisms that cause sudden death. Sudden death is not limited to patients with a low left ventricular ejection fraction. Indeed, the most common mode of cardiovascular death in HFPEF patients is sudden death.

Noncardiovascular death may be determined primarily by the patient's age and the number and nature of comorbidities present. The types of comorbidities present in patients with HFPEF are similar to those in patients with HFREF, and most occur at similar frequencies in HFPEF and HFREF patients.

However, hypertension is more common in patients with HFPEF.^{56–62} The number of comorbidities present is, to a large extent, dependent on age, with >55% of heart failure patients >65 years of age having ≥ 4 comorbidities.⁵⁹ In addition, the rate of noncardiovascular mortality in heart failure patients is directly proportional to the number and extent of comorbidities present. Thus, the number and extent of these comorbidities are greater in patients with HFPEF than in patients with HFREF in part because patients with HFPEF are older.^{8–39} The average age of patients in I-Preserve was 72 years compared with 62 years in previous HFREF trials. Therefore, these factors may have increased the extent of noncardiovascular deaths in patients with HFPEF.

The number of comorbidities may also contribute to the differences between mode of death distribution in RCTs and that seen in community-based epidemiological studies. For example, in the Olmsted County (Minneapolis), Minnesota, study of patients with heart failure, noncardiovascular mortality accounted for 49% of the total mortality.⁵⁸ This community study did not exclude any patients because of age or any comorbid conditions. As a result, the number and extent of comorbidities were greater than in RCTs. Additionally, other explanations for the differences between mode of death distribution in community and RCTs include differences in the heterogeneity and mortality risk of the populations studied, the use of end-point committees to adjudicate mode of death using prospectively defined mode of death definitions, and whether the study examines hospitalized or nonhospitalized patients.

Limitations: Methods of Assigning Mortal Event Classifications

At least 3 approaches can be used to assign mortal event classifications: mode of death, cause of death, and terminal event. Under most circumstances, each method would yield a different mortal event classification. For example, a patient collapses suddenly in the mall; a bystander places an automatic external defibrillator that shows ventricular fibrillation;

emergency medical service personnel confirm the arrhythmia and complete an unsuccessful resuscitation attempt. A subsequent autopsy demonstrates a fresh MI. The mode of death is sudden death; the cause of death is an MI; the terminal event is ventricular fibrillation. Under other circumstances, there may be significant overlap between mortal event classification methods. For example, a patient has 5 successive hospitalizations for acute decompensated heart failure. The patient remains symptomatic with NYHA class IV symptoms and signs of heart failure between hospitalizations. The patient comes to the emergency room with another episode of acute decompensated heart failure, and the echocardiogram in the emergency room reveals an ejection fraction >55%. The patient then develops progressive hypoxia, is intubated, develops hypotension followed by ventricular fibrillation, and cannot be resuscitated. The mode of death and cause of death are heart failure, but the terminal event is ventricular fibrillation. Unfortunately, the level of detailed information and the autopsy available in the 2 examples above are not available in most RCTs and limit the Clinical End Point Committee's ability to adjudicate mortal events using all 3 mortal event classification methods. Therefore, for the purposes of the I-Preserve trial, the mode of death was used to assign mortal event classification. However, when sufficient information was available to enable the Clinical End Point Committee to "drill down" beyond the mode of death to a specific cause of death, this cause was adjudicated as the mortal event classification. The terminal event was not used to assign mortal event classification. It is possible that some of the differences between the present and previous studies may be based on the differences in the adjudication methods used.

Conclusions

The data presented in this study support the following conclusions. First, 60% of the deaths in patients with HFPEF were cardiovascular, with sudden death and heart failure being the most common. Second, the distribution of the mode of death categories in patients with HFPEF appeared different from that reported in patients with HFREF, with HFPEF patients having more noncardiovascular, fewer sudden, and fewer heart failure deaths than HFREF patients. Third, treatment with irbesartan did not affect overall mortality or the distribution of mode-specific mortality rates. The results of the I-Preserve trial provide significant insight into the pathophysiology of HFPEF and may provide a basis for the development of more effective management strategies.

Sources of Funding

The I-Preserve Trial was funded by Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis.

Disclosures

Drs Zile, Gaasch, Anand, Haass, Little, Miller, Lopez-Sendon, Teerlink, White, and Carson report receiving consulting fees from Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis. Dr McMurray reports receiving support from Bristol-Myers Squibb (to Glasgow University) for his work on this trial. Dr Komajda reports receiving consulting fees from Bristol-Myers Squibb and Servier and lecture fees from Sanofi-Aventis. Dr McKelvie reports receiving consulting fees and lecture fees from Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis.

Dr Ptaszynska reports being an employee of and having an equity interest in Bristol-Myers Squibb. S.J. Hetzel reports being employed by the Statistical Data Analysis Center at the University of Wisconsin-Madison, which conducted the statistical analysis for this trial that was supported by Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis. Dr Massie reports receiving grant support and consulting fees from Bristol-Myers Squibb and Sanofi-Aventis.

References

1. Ramachandran SV, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-1955.
2. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJM, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25:1214-1220.
3. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-327.
4. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-269.
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-259.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*. 2009;119:e391-e479.
7. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EM, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070-3077.
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelsson EL, Olofsson B, Östergren J, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362:777-781.
9. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelsson EL, Pocock S, Pfeffer MA. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2004;110:2180-2183.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.
11. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-2345.
12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467.
13. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
14. CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1729-1735.
15. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-310.

17. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*. 1992;327:685–691.
18. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450–1456.
19. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1995;333:77–82.
20. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:1107–1114.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
22. Cohn JN, Ziesche SM, Loss LE, Anderson GF, for the V-HeFT Study Group. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure: results of V-HeFT III. *Circulation*. 1997;96:856–863.
23. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
24. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberg GW, Frid DJ, Cropp AB, Anderson S, Wertheimer JH, DeMets DL. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE Trial. *Am J Cardiol*. 1998;82:881–887.
25. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
26. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Rydén L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89:42–48.
27. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049–2057.
28. Remme WJ, Cleland JG, Erhardt L, Spark P, Torp-Pedersen C, Metra M, Komajda M, Moullet C, Lukas MA, Poole-Wilson P, Di Lenarda A, Swedberg K. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;9:1128–1135.
29. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682–2688.
30. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intra-ventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.
31. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23:1780–1787.
32. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J*. 2003;24:430–441.
33. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
34. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237.
35. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindefeld J, Ghali J, Barnet JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2329–2334.
36. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
37. Proestel S. Preliminary clinical review of COMPANION PMA (Report). Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/>. Accessed September 26, 2005.
38. Barold H. Preliminary clinical review of Medtronic's InSync MIRACLE PMA. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010015.html>. Accessed September 26, 2005.
39. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAttee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–1853.
40. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, Staiger C, Donovan JM, Massie BM. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:149–156.
41. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G, for the I-PRESERVE Investigators. The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005;11:576–585.
42. Thygesen K, Alpert JS, White HD, for the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
43. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–1959.
44. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:2306–2312.
45. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior in the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113:296–304.
46. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006;113:2089–2096.
47. Zile MR, LeWinter MM. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:982–985.
48. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:459–462.
49. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Abraham WT, Smart FW, Warner-Stevenson L, Kueffer FJ, Bourge RC. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiologic insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118:1433–1441.
50. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144–2150.
51. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966–1973.
52. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198–207.
53. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular

- function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmstead County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
54. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117:2051–2060.
 55. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:357–366.
 56. Lim HS, Beadle R, Frenneaux M. Death and dying in heart failure with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2009;104:1311–1314.
 57. Grigorian-Shamagian L, Raviña FO, Assi EA, Perez RV, Teijeira-Fernandez E, Roman AV, Sayagues LM, Gonzales-Juanatey JR. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156:1184–1190.
 58. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure. a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008;1:91–97.
 59. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226–1233.
 60. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, Harjola VP, Drexler H, Dickstein K, Tavazzi L, Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009;30:478–486.
 61. van der Wel MC, Jansen RWMM, Bakx JC, Bor HHJ, OldeRikkert MGM, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:709–715.
 62. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiadu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, for the OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–777.

CLINICAL PERSPECTIVE

Defining the mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction (HFPEF) may help to improve our understanding of the underlying pathophysiology in these patients with heart failure and provide insights into appropriate targets for the development of new therapies. Despite advanced age and the presence of comorbid states in patients with HFPEF, the mode of death was cardiovascular in 60% of the patients. In addition, the most common modes of cardiovascular death in patients with HFPEF were heart failure death and sudden death. These facts have implications both for the development of novel management strategies and for the design of future studies to test these strategies in patients with HFPEF. Management strategies that reduce causes of sudden death (such as reduction of arrhythmias) and prevent progression of heart failure (such as improvement in diastolic function and reduction of diastolic pressures) may be able to decrease cardiovascular death rates in patients with HFPEF. Therefore, new management strategies for patients with HFPEF should focus on treatments that can reduce arrhythmias and improve diastolic function. However, management strategies that target cardiovascular causes of mortality are not likely to affect the 30% of mortalities caused by noncardiovascular modes of death. Therefore, treatment of patients with HFPEF should also target the noncardiovascular comorbid states that are commonly present in these patients.

Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the CME quiz for this article.



Insuffisance cardiaque

Mode de décès des patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée

Résultats de l'essai Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve)

Michael R. Zile, MD ; William H. Gaasch, MD ; Inder S. Anand, MD, DPhil (Oxon) ; Markus Haass, MD ; William C. Little, MD ; Alan B. Miller, MD ; Jose Lopez-Sendon, MD ; John R. Teerlink, MD ; Michel White, MD ; John J. McMurray, MD ; Michel Komajda, MD ; Robert McKelvie, MD ; Agata Ptaszynska, MD ; Scott J. Hetzel, MS ; Barry M. Massie, MD ; Peter E. Carson, MD ; pour les investigateurs de I-Preserve

Contexte—Le mode de décès a été bien caractérisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ; en revanche, nous connaissons moins bien les causes de décès chez l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). Cette étude a donc été entreprise afin d'examiner les modalités de décès des ICFEP inclus dans l'essai Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) et de déterminer si l'administration d'irbésartan avait ou non modifié la répartition des modes de décès chez ces individus.

Méthodes et résultats—Tous les décès ont été évalués par un comité d'adjudication des événements cliniques dont les membres ont qualifié les modes de décès de manière concertée. La mortalité annuelle dans l'essai I-Preserve a été de 5,2 %. Aucune différence significative n'a été notée entre le taux de décès du groupe placebo et celui du groupe traité par l'irbésartan. Les causes des décès ont été cardiovasculaires dans 60 % des cas (cela comprenant, entre autres, 26 % de morts subites, 14 % d'insuffisances cardiaques, 5 % d'infarctus du myocarde et 9 % d'accidents vasculaires cérébraux), non cardiovasculaires chez 30 % des patients et inconnues chez les 10 % restants. Il n'a pas été relevé de différence de répartition des taux de décès survenus selon un mode particulier entre les groupes placebo et irbésartan.

Conclusion—Soixante pour cent des décès survenus chez des patients ICFEP ont eu une origine cardiovasculaire, la mort subite et l'insuffisance cardiaque ayant été les deux causes les plus fréquentes. L'administration d'irbésartan n'a pas eu d'influence sur la mortalité globale ni sur la répartition des taux de décès liés à une cause spécifique.

Registre américain des essais cliniques—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Identifiant unique : NCT00095238.

(Traduit de l'anglais : **Mode of Death in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial. *Circulation*. 2010;121:1393-1405.**)

Mots clés : insuffisance cardiaque ■ décès de cause cardiaque ■ mort subite ■ irbésartan ■ fraction d'éjection ventriculaire

Près de la moitié des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale ou presque (c'est-à-dire « préservée »).¹⁻⁷ Les caractéristiques démographiques des insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée (ICFEP) diffèrent notablement de celles des insuffisants cardiaques à fraction

d'éjection diminuée (ICFED). Comparativement à ces derniers, les premiers sont plus âgés, plutôt de sexe féminin, plus souvent atteints d'une cardiopathie hypertensive et moins enclins à présenter une affection cardiaque ischémique.¹⁻⁷ Ce que l'on ignore toutefois, c'est s'il existe une différence de mortalité globale entre les deux types de patients. Selon certaines

Reçu le 5 octobre 2009 ; accepté le 29 janvier 2010.

Département RHJ du Centre Médical de l'Administration des Anciens Combattants et Faculté de Médecine de Caroline du Sud, Charleston, Etats-Unis (M.R.Z.) ; Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts, Etats-Unis (W.H.G.) ; Université du Minnesota et Centre Médical de l'Administration des Anciens Combattants, Minneapolis, Etats-Unis (I.S.A.) ; Theresienkrankenhaus, Mannheim, Allemagne (M.H.) ; Faculté de Médecine de l'Université de Wake Forest, Winston-Salem, Oregon, Etats-Unis (J.C.L.) ; Université de Floride-Shands Jacksonville, Jacksonville, Etats-Unis (A.B.M.) ; Hôpital Universitaire La Paz, IdiPaz, Madrid, Espagne (J.L.-S.) ; Université de Californie à San Francisco et San Francisco VAMC, San Francisco, Etats-Unis (J.R.T., B.M.M.) ; Institut Cardiologique de Montréal, Montréal, Québec, Canada (M.W.) ; Centre de Recherche Cardiovasculaire de Glasgow de la Fondation Britannique de Cardiologie, Université de Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni (J.J.M.) ; Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France (M.K.) ; Hamilton Health Sciences, Université McMaster, Hamilton, Ontario, Canada (R.M.) ; Bristol-Myers Squibb, Princeton, New-Jersey, Etats-Unis (A.P.) ; Ecole de Médecine et de Santé Publique de l'Université du Wisconsin, Madison, Etats-Unis (S.J.H.) ; et Université de Georgetown et Centre Médical de l'Administration des Anciens Combattants à Washington, Washington, Washington DC, Etats-Unis (P.E.C.).

Correspondance : Michael R. Zile, MD, Medical University of South Carolina, Division of Cardiology, Department of Medicine, Ashley River Towers, 25 Courtenay Dr, Room 7067, Charleston, SC 29425 Etats-Unis. E-mail : zilem@musc.edu

© 2010 Lippincott, Williams & Wilkins

Circulation est disponible sur <http://circ.ahajournals.org>





études épidémiologiques menées en milieu communautaire, le taux annuel de mortalité serait proche de 15 % dans les deux groupes ; d'autres études font toutefois apparaître un taux de mortalité significativement plus faible parmi les ICFEP que chez les ICFED.^{1,4,5,7} Les données d'essais cliniques randomisés (ECR) suggèrent également que la mortalité est moindre (de l'ordre de 5 %) chez les ICFEP que chez les ICFED.⁸⁻¹² Les raisons de ces différences de taux de mortalité d'un groupe à l'autre n'ont pas été établies. L'une des explications avancées est que la répartition des causes de décès diffère du fait des fondements physiopathologiques qui ne sont pas parfaitement superposables, de sorte que les deux groupes n'ont pas la même vulnérabilité à l'égard d'une cause particulière. Le mode de décès a été bien caractérisé chez les ICFED¹³⁻³⁹ ; en revanche, nous connaissons moins bien les modalités de décès des ICFEP. Or, si nous pouvions savoir de quoi meurent ces patients, cela nous aiderait à mieux comprendre les déterminants physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque chez ces sujets. En particulier, il serait important d'identifier s'ils décèdent préférentiellement de causes cardiovasculaires ou non cardiovasculaires.

L'essai I-Preserve (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study [étude de l'irbésartan dans l'insuffisance cardiaque avec préservation de la fraction d'éjection]) est le plus vaste ECR jamais mené chez des ICFEP ; c'est aussi celui qui totalise le plus grand nombre d'événements mortels.¹² Parmi les patients randomisés dans I-Preserve, 881 sont décédés au cours de l'essai. La présente étude a été entreprise en vue d'examiner les modalités de décès des ICFEP inclus dans l'essai I-Preserve, d'estimer la fréquence avec laquelle ces patients étaient décédés d'événements cardiovasculaires, de rechercher si la répartition des modes de décès propres à ces sujets différait significativement de celle observée chez les ICFED et d'établir si l'administration d'irbésartan avait ou non modifié la répartition des causes de décès chez les ICFEP.

Méthodes

Plan d'organisation de l'étude

Le plan d'organisation et les principaux résultats de l'essai I-Preserve ont déjà fait l'objet de publications.^{12,40,41} En bref, 4 128 patients âgés d'au moins 60 ans qui étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) et dont la fraction d'éjection atteignait 45 % ou plus ont été randomisés en vue de recevoir quotidiennement 300 mg d'irbésartan ou un placebo. L'événement cible principal composite était le décès de toute cause ou l'hospitalisation pour motif cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, angor instable, trouble du rythme ou accident vasculaire cérébral). Les événements cibles secondaires comprenaient le décès ou l'hospitalisation en rapport avec l'insuffisance cardiaque, le décès lié à toute cause ou secondaire à un événement cardiovasculaire et la qualité de vie. Au cours d'une période moyenne de suivi de 49,5 mois, l'événement cible principal s'est produit chez 742 patients du groupe traité par l'irbésartan et chez 763 sujets du groupe placebo. Les taux correspondants dans le groupe irbésartan et le groupe placebo ont été de, respectivement, 100,4 et 105,4 pour 1 000 années-patients, (rapport de risques : 0,95 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,86 à 1,05 ; $p = 0,35$). L'irbésartan n'a donc pas amélioré le pronostic chez les ICFEP.

L'essai a été approuvé par les comités d'éthique de chacun des centres participants et les patients ont tous fourni leur consentement éclairé par écrit. Le comité exécutif a conçu et supervisé l'essai en

collaboration avec des représentants des promoteurs de l'étude (Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis), aidé en cela par un comité d'experts venus de différents pays. Les données de l'essai ont été colligées par les promoteurs de l'étude et/ou un organisme de recherche sous contrat pour être ensuite analysées au centre de traitement des données statistiques de l'Université du Wisconsin (Madison, Etats-Unis) selon un plan d'analyse statistique prédéfini, en dehors de toute intervention des promoteurs de l'étude. Tous les investigateurs et les membres des comités impliqués dans la mise en œuvre de l'essai (hormis le conseil de surveillance des données et de la sécurité des patients) ignoraient à quel groupe de traitement les patients appartenaient. Le présent manuscrit a été préparé et soumis pour publication par le comité exécutif et le comité d'adjudication des événements cliniques, qui ont eu libre accès aux données de l'étude et garantissent l'exactitude et l'intégrité des analyses rapportées ici.

Processus d'adjudication des décès

Tous les décès ont été évalués par un comité d'adjudication des événements cliniques dont les membres ont qualifié les modes de décès de manière concertée. Pour chaque décès, l'adjudication a été réalisée en s'appuyant sur les documents suivants : cahier d'observation, résumé rédigé par l'investigateur, avis de décès établi à l'hôpital, comptes rendus des précédentes hospitalisations, rapport d'autopsie et certificat de décès. Les différentes causes génériques de décès ont été prédéfinies par le comité d'adjudication des événements cliniques et approuvées par le comité exécutif de l'essai I-Preserve avant le lancement de ce dernier.

La mort subite a été définie comme un décès survenu de manière inattendue chez un patient qui, jusqu'alors, était cliniquement stable. Les patients répondant à cette définition avaient été en contact avec d'autres personnes au cours de la période récente ayant précédé l'événement. Ont été classés dans cette catégorie les patients qui, après une tentative de réanimation, sont tombés dans le coma puis sont décédés. Les patients décédés alors qu'ils n'avaient eu aucun contact avec autrui depuis une période prolongée (généralement supérieure à une semaine) ou indéterminée ont été considérés comme morts de cause inconnue. Lorsque les informations disponibles le permettaient, il a été précisé si la mort subite avait été ou non précédée de symptômes cardiovasculaires. En l'absence de telles informations, cette sous-classe de mort subite a été qualifiée d'inconnue.

Le décès a été défini comme découlant de l'insuffisance cardiaque s'il était consécutif à l'aggravation de celle-ci ou à son caractère rebelle à tout traitement. Il s'agit d'un décès le plus souvent survenu au cours d'une hospitalisation, mais ayant pu également se produire dans un établissement de convalescence ou au domicile lors de soins infirmiers. Les troubles du rythme ayant entraîné la mort du patient dans le cadre d'une insuffisance cardiaque terminale ont été classés comme des modes de décès liés à cette dernière. En revanche, lorsque l'insuffisance cardiaque était secondaire à un infarctus du myocarde (IDM) récent, le décès du patient a été considéré comme résultant de l'IDM. Les patients dont l'insuffisance cardiaque était en cours d'aggravation présentaient plusieurs des caractéristiques suivantes : des symptômes d'insuffisance cardiaque, des signes physiques révélateurs de l'affection et des éléments diagnostiques également en faveur de cette dernière, qu'il s'agisse d'une radiographie thoracique anormale, d'une élévation significative du taux de peptide natriurétique de type B (BNP) ou de propeptide N-terminal du BNP (NT-proBNP) ou encore d'une azotémie prérénale.

Lorsque les informations disponibles le permettaient, les décès secondaires à l'insuffisance cardiaque ont été classés en sous-catégories selon que l'affection était à faible débit cardiaque et/ou de type congestif. Lorsque ces renseignements faisaient défaut, la sous-catégorie a été déclarée inconnue. L'existence d'un faible débit a été établie sur la constatation d'une fatigue, de signes de vasoconstriction, d'une azotémie prérénale, de la nécessité de recourir aux vasopresseurs, d'un faible débit cardiaque ou d'une hypotension. Le caractère congestif de l'insuffisance cardiaque a été défini en se fondant sur la symptomatologie et les signes physiques, sur la





radiographie thoracique et sur les explorations aussi bien non invasives qu'invasives.

Le décès a été considéré comme consécutif à un IDM lorsqu'il s'était produit après un IDM aigu dûment confirmé. Lorsque le décès était survenu en milieu extrahospitalier, il a été imputé à un IDM si les résultats d'autopsie avaient mis en évidence un IDM ou un thrombus coronaire survenu récemment. Pour pouvoir porter le diagnostic d'IDM aigu, évolutif ou récent, il convenait qu'au moins deux des critères suivants soient présents : existence de modifications des marqueurs biologiques caractéristiques d'une nécrose myocardique (troponine, créatine phosphokinase totale ou créatine kinase-MB), symptômes d'ischémie myocardique et altérations électrocardiographiques signant la présence d'un IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST. Nous avons retenu les critères biologiques ci-après comme révélateurs d'un infarctus du myocarde : taux maximal de troponine T ou I dépassant de deux fois ou plus la limite supérieure de la normalité lors d'au moins une mesure, taux maximal de créatine kinase-MB dépassant de deux fois ou plus la limite supérieure de la normalité lors d'au moins une mesure ou, lorsqu'aucun dosage de la troponine ou de la créatine kinase-MB n'avait été effectué, taux de créatine kinase totale excédant de plus de cinq fois la limite supérieure de la normalité.

Sont énumérés ci-après les signes électrocardiographiques en faveur du diagnostic d'IDM : sus-décalage du segment ST au niveau du point J, nouvellement apparu ou présumé tel, dans au moins deux dérivations contigües et d'amplitude égale ou supérieure à 0,2 mV dans les dérivations V_1 , V_2 , ou V_3 ou égale ou supérieure à 0,1 mV dans les autres dérivations ; apparition d'une onde Q siégeant dans les dérivations V_1 à V_3 ou ayant une durée égale ou supérieure à 30 ms (0,03 seconde) dans les dérivations DI, DII, aVL, aVF, V_4 , V_5 ou V_6 (les modifications à type d'onde Q doivent être présentes dans deux dérivations contigües quelconques et mesurer au minimum 1 mm de profondeur) ; ou altérations caractéristiques du segment ST et de l'onde T compatibles avec le diagnostic d'IDM sans sus-décalage de ST. En l'absence d'indications précises sur les modifications électrocardiographiques et/ou enzymatiques, les éléments considérés comme de nature à renforcer la suspicion d'IDM ont été l'administration d'un traitement thrombolytique ; la mise en évidence coronarographique d'un thrombus aigu ; la démonstration par l'échocardiographie, l'imagerie isotopique ou la ventriculographie de contraste d'une anomalie de la cinétique pariétale nouvellement apparue ; ou la présence de signes témoignant d'une complication de l'infarctus telle qu'une rupture myocardique ou une dysfonction d'un pilier du cœur.

Il y a lieu de noter que la charte du comité d'adjudication des événements cliniques de l'essai I-Preserve a été rédigée de 2001 à 2002 et a retenu comme définition de l'IDM aigu celle qui était alors en vigueur. Pour garantir la continuité des observations tout au long de l'essai, cette définition n'a pas été modifiée à la suite de la publication des toutes dernières recommandations intitulées « Définition universelle de l'infarctus du myocarde »,⁴²

Le décès a été jugé consécutif à un accident vasculaire cérébral lorsqu'il avait fait suite à un tel événement dont la réalité avait été établie à l'hôpital. Dans les cas où le décès s'était produit en milieu extrahospitalier, celui-ci a été rapporté à un accident vasculaire cérébral si les données de l'autopsie avaient mis en évidence des lésions attestant de la survenue récente d'un tel accident. L'accident vasculaire cérébral a été défini comme une dysfonction neurologique localisée et persistante (c'est-à-dire d'une durée de 24 heures ou plus) qui, soit, donne lieu à des symptômes jugés en rapport avec un infarctus cérébral athérombotique ou thrombotique, une embolie ou un accident hémorragique, soit, ne peut être rattachée à aucune cause précise. Le diagnostic a reposé sur l'existence d'antécédents caractéristiques, l'examen physique, les techniques d'imagerie et/ou les données de l'autopsie.

Le décès a été défini comme découlant d'un acte de chirurgie cardiovasculaire s'il était survenu pendant l'intervention ou en période périopératoire et apparaissait directement imputable à cette intervention.

Les autres décès enregistrés comme étant d'origine cardiaque étaient ceux qui pouvaient être imputés à une cause cardiaque autre que celles mentionnées plus haut. Les décès ayant résulté d'une valvulopathie ont, par exemple, été classés dans cette catégorie.

Tous les décès pouvant être rattachés à un événement vasculaire ont été définis comme d'autres modes de décès d'origine vasculaire. Celui-ci pouvait notamment consister en une embolie pulmonaire, une dissection aortique ou une rupture de l'aorte.

Un décès a été défini comme ayant une origine non cardiovasculaire s'il pouvait être imputé à une cause non cardiaque. Parmi les différentes sous-catégories possibles figuraient, par exemple, les affections rénales, respiratoires et cancéreuses, les traumatismes, les infections et septicémies ou encore les suicides.

Les décès ont été considérés comme étant de cause inconnue lorsqu'ils n'avaient pu être rattachés à aucune catégorie précise d'événement morbide. Dans la présente étude, cette catégorie a été analysée séparément.

Analyse statistique

Selon les besoins, des test t de Student bilatéraux, des tests des rangs logarithmiques de Wilcoxon ou des tests exacts de Fisher fondés sur le type de variable et le profil de répartition ont été employés pour analyser les différences respectivement relevées entre les caractéristiques démographiques des patients décédés et de ceux demeurés en vie, des individus décédés de causes non cardiovasculaires et de ceux dont le décès répondait à une cause cardiovasculaire et des patients victimes d'une mort subite et de ceux décédés des suites de leur insuffisance cardiaque. Une analyse selon la méthode des risques proportionnels de Cox a été effectuée pour comparer les taux de décès correspondant à chaque catégorie de cause isolément et en fonction du bras de traitement, de l'âge à l'entrée dans l'étude, du sexe, de la classe de la NYHA, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque antérieurement à la randomisation, du taux de NT-proBNP, de l'existence d'un diabète, de la zone géographique et de la fraction d'éjection. En raison du grand nombre de comparaisons effectuées, les différences n'ont été considérées comme statistiquement significatives que si la valeur p était inférieure à 0,001. Cette approche conservatrice équivalait à pratiquer une correction de Bonferroni pour 50 comparaisons. Lorsqu'une analyse globale effectuée par la méthode des risques proportionnels de Cox en fonction de la classe de la NYHA, de la fraction d'éjection et de la zone géographique avait fourni un résultat significatif pour une valeur p inférieure à 0,001, les ajustements secondairement pratiqués en fonction des valeurs p pour les comparaisons appariées ont consisté en des corrections de Bonferroni portant sur ce nombre précis de comparaisons. Sauf indication contraire, toutes les valeurs de p dont il est fait ici mention sont non ajustées.

Résultats

Caractéristiques démographiques

Sur les 4 128 patients randomisés dans I-Preserve, 881 sont décédés, dont 436 appartenaient au groupe placebo et 445 au groupe irbésartan. Il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les caractéristiques initiales des patients décédés dans l'un et l'autre groupes. En revanche, certaines des caractéristiques des patients qui sont ultérieurement décédés différaient significativement de celles des sujets demeurés en vie (Tableau 1). Les premiers étaient plus âgés et plus souvent des hommes ; ils étaient également davantage enclins à présenter un trouble du rythme auriculaire, une anémie, un diabète, une filtration glomérulaire altérée et/ou une cardiopathie ischémique ; enfin, avant la randomisation, ils avaient plus fréquemment été hospitalisés en raison de leur insuffisance cardiaque et, à l'entrée dans l'étude, ils présentaient des taux de NT-proBNP plus élevés (p < 0,001 pour toutes les comparaisons).



**Tableau 1. Caractéristiques initiales comparées des patients décédés et de ceux demeurés en vie**

	Décédés (n = 881)	Non décédés (n = 3 247)	p
Caractéristiques démographiques			
Age			
Moyenne, années	74 ± 7	71 ± 7	<0,001
≥75 ans, n (%)	432 (49)	981 (30)	<0,001
Femmes, n (%)	447 (51)	2 044 (63)	<0,001
Appartenance ethnique, n (%)			
Blancs	823 (93)	3 036 (94)	0,085
Noirs	26 (3)	56 (2)	
Asiatiques	4 (0)	30 (1)	
Autres	28 (3)	124 (4)	
Données cliniques			
Classe de la NYHA, n (%)			
II	187 (21)	683 (21)	<0,001
III	649 (74)	2 495 (77)	
IV	45 (5)	67 (2)	
Fréquence cardiaque, bpm	73 ± 11	71 ± 10	<0,001
Pression artérielle, mmHg			
Systolique	136 ± 17	137 ± 14	0,117
Diastolique	77 ± 9	79 ± 9	<0,001
Indice de masse corporelle, kg/m ²	29 ± 6	30 ± 5	0,004
Anomalies électrocardiographiques, n (%)			
Hypertrophie ventriculaire gauche	272 (31)	988 (30)	0,805
Bloc de branche gauche	87 (10)	249 (8)	0,037
Fibrillation ou flutter auriculaire	219 (25)	478 (15)	<0,001
Fraction d'éjection	0,58 ± 0,1	0,6 ± 0,09	<0,001
Cause de l'insuffisance cardiaque,* n (%)			
Ischémie	284 (32)	752 (23)	<0,001
Hypertension artérielle	464 (53)	2 158 (66)	<0,001
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (au cours des 6 mois précédents), n (%)	493 (56)	1 323 (41)	<0,001
Antécédents médicaux, n (%)			
Hypertension artérielle	753 (85)	2 897 (89)	0,002
Symptômes d'angor	349 (40)	1 303 (40)	0,786
Angor instable	81 (9)	234 (7)	0,053
IDM	267 (30)	702 (22)	<0,001
IPC ou PAC	135 (15)	413 (13)	0,05
Fibrillation auriculaire	359 (41)	850 (26)	<0,001
Diabète	314 (36)	820 (25)	<0,001
Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	126 (14)	273 (8)	<0,001
Qualité de vie			
Score de l'échelle du Minnesota sur la qualité de vie avec une insuffisance cardiaque			
Médiane	46	42	0,002
Bornes interquartiles	29–63	27–57	(Suite)

Tableau 1. Suite

	Décédés (n = 881)	Non décédés (n = 3 247)	p
Paramètres biologiques			
Hémoglobine			
Moyenne, g/dl	14 ± 2	14 ± 2	<0,001
Anémie, n (%)	178 (21)	336 (11)	<0,001
Créatininémie, mg/dl	1,1 ± 0,38	1 ± 0,31	<0,001
Filtration glomérulaire estimée			
Moyenne, ml/min pour une SC de 1,73 m ²	66 ± 23	74 ± 22	<0,001
<60 ml/min pour 1,73 m ² , n (%)	376 (43)	869 (27)	<0,001
Kaliémie, mmol/l	4,5 ± 0,49	4,4 ± 0,47	0,001
Taux de NT-proBNP, pg/ ml			
Médiane	914	270	<0,001
Bornes interquartiles	326–1 924	114–708	
Traitements médicamenteux, n (%)			
Diurétiques	755 (88)	2 568 (82)	<0,001
De l'anse	579 (68)	1 500 (48)	<0,001
Thiazidiques	228 (27)	1 302 (42)	<0,001
Spironolactone	200 (23)	421 (13)	<0,001
IEC	240 (28)	766 (24)	0,033
Digoxine	192 (22)	352 (11)	<0,001
Bêta-bloquants	470 (55)	1 890 (60)	0,005
Antiarythmiques	104 (12)	247 (8)	<0,001
Inhibiteurs calciques	305 (36)	1 284 (41)	0,005
Dérivés nitrés	267 (31)	806 (26)	0,001
Anticoagulants oraux	221 (26)	543 (17)	<0,001
Antiagrégants plaquettaires	477 (56)	1 871 (60)	0,042
Hypolipémiants	212 (25)	1 019 (33)	<0,001

bpm : battements par minute ; IPC : intervention coronaire percutanée ; PAC : pontage aorto-coronaire ; SC : surface corporelle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

*Les causes d'insuffisance cardiaque ont été établies par les investigateurs.

Nous avons également comparé les données démographiques des patients selon qu'ils étaient ou non décédés d'une cause cardiovasculaire et selon qu'ils avaient présenté une mort subite ou étaient morts des suites de leur insuffisance cardiaque (Tableau 2). Il est ainsi apparu que les patients décédés d'une cause cardiovasculaire étaient plus fréquemment atteints de maladie coronaire. De leur côté, les patients victimes de mort subite étaient davantage susceptibles d'avoir été traités par un diurétique de l'anse et de présenter une dysfonction rénale.

Mortalité de toute cause

L'incidence cumulée des décès de toute cause parmi les patients randomisés dans l'essai I-Preserve a été d'environ 25 % sur 5 ans, ce qui correspond à un taux de 5,2 % par an et de 52,4 pour 1 000 années-patients (Figure 1 et Tableaux 3 et 4). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée en termes de mortalité de toute cause entre les groupes placebo et irbésartan (Figure 1).





Tableau 2. Caractéristiques initiales comparées des patients respectivement décédés de causes non cardiovasculaires et de causes cardiovasculaires et de ceux respectivement décédés de mort subite et des suites de leur insuffisance cardiaque

	Non-CV (n = 268)	CV (n = 532)	p	MS (n = 231)	IC (n = 125)	p
Caractéristiques démographiques						
Age						
Moyenne, années	75 ± 8	74 ± 7	0,036	74 ± 7	76 ± 7	0,028
≥75 ans, n (%)	130 (49)	260 (49)	0,94	104 (45)	62 (50)	0,437
Femmes, n (%)						
Appartenance ethnique, n (%)			0,399			0,291
Blancs	245 (91)	502 (94)		221 (96)	117 (94)	
Noirs	9 (3)	13 (2)		5 (2)	4 (3)	
Asiatiques	2 (1)	2 (0)		0 (0)	2 (2)	
Autres	12 (4)	15 (3)		5 (2)	2 (2)	
Données cliniques						
Classe de la NYHA, n (%)			0,263			0,96
II	57 (21)	115 (22)		49 (21)	26 (21)	
III	202 (75)	385 (72)		169 (73)	91 (73)	
IV	9 (3)	32 (6)		13 (6)	8 (6)	
Fréquence cardiaque, battements/min	73 ± 12	74 ± 11	0,278	73 ± 10	74 ± 11	0,446
Pression artérielle, mmHg						
Systolique	135 ± 17	136 ± 17	0,858	136 ± 16	134 ± 20	0,496
Diastolique	77 ± 10	78 ± 9	0,106	78 ± 8	75 ± 9	0,008
Indice de masse corporelle, kg/m ²	29 ± 5	29 ± 6	0,847	29 ± 5	29 ± 6	0,517
Anomalies électrocardiographiques, n (%)						
Hypertrophie ventriculaire gauche	78 (29)	163 (31)	0,684	84 (36)	33 (26)	0,059
Bloc de branche gauche	18 (7)	65 (12)	0,019	32 (14)	17 (14)	1
Fibrillation ou flutter auriculaire	63 (24)	131 (25)	0,793	48 (21)	44 (35)	0,004
Fraction d'éjection	0,59 ± 0,1	0,57 ± 0,09	0,001	0,57 ± 0,09	0,57 ± 0,09	0,717
Cause de l'insuffisance cardiaque,* n (%)						
Ischémie	73 (27)	193 (36)	0,011	88 (38)	44 (35)	0,646
Hypertension artérielle	146 (54)	270 (51)	0,33	116 (50)	60 (48)	0,739
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (au cours des 6 mois précédents), n (%)	138 (51)	311 (58)	0,07	128 (55)	75 (60)	0,433
Antécédents médicaux, n (%)						
Hypertension artérielle	227 (85)	452 (85)	0,917	200 (87)	100 (80)	0,127
Symptômes d'angor	83 (31)	235 (44)	<0,001	105 (45)	46 (37)	0,118
Angor instable	27 (10)	49 (9)	0,703	17 (7)	14 (11)	0,24
IDM	68 (25)	175 (33)	0,034	81 (35)	35 (28)	0,193
IPC ou PAC	44 (16)	82 (15)	0,758	36 (16)	20 (16)	1
Fibrillation auriculaire	105 (39)	221 (42)	0,543	86 (37)	63 (50)	0,018
Diabète	94 (35)	188 (35)	1	87 (38)	53 (42)	0,427
Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	35 (13)	80 (15)	0,522	27 (12)	17 (14)	0,615
Qualité de vie						
Score de l'échelle du Minnesota sur la qualité de vie avec une insuffisance cardiaque						
Médiane	40	48	0,008	47	50	0,232
Bornes interquartiles	26–55	30–65		29–63	30–67,75	
Paramètres biologiques						
Hémoglobine						
Moyenne, g/dl	14 ± 2	14 ± 2	0,289	14 ± 2	14 ± 2	0,561
Anémie, n (%)	66 (26)	96 (18)	0,019	48 (21)	24 (20)	0,89

(Suite)



**Tableau 2. Suite**

	Non-CV (n = 268)	CV (n = 532)	p	MS (n = 231)	IC (n = 125)	p
Créatininémie, mg/dl	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,36	0,047	1,1 ± 0,38	1,2 ± 0,36	0,032
Filtration glomérulaire estimée						
Moyenne, ml/min pour une SC de 1,73 m ⁻²	63 ± 23	67 ± 23	0,033	70 ± 24	62 ± 22	0,002
<60 ml/min pour 1,73 m ⁻² , n (%)	129 (50)	214 (41)	0,018	81 (35)	67 (55)	<0,001
Kaliémie, mmol/l	4,5 ± 0,51	4,5 ± 0,48	0,352	4,5 ± 0,48	4,6 ± 0,54	0,517
Taux de NT-proBNP, pg/ ml						
Médiane	787	986	0,016	924	1244	0,071
Bornes interquartiles	295–1 653,5	365,75–2 064,5		353,75–2 014	429,75–2 797	
Traitements médicamenteux, n (%)						
Diurétiques	218 (85)	467 (90)	0,032	194 (87)	116 (94)	0,097
De l'anse	171 (67)	361 (70)	0,411	142 (64)	104 (84)	<0,001
Thiazidiques	53 (21)	149 (29)	0,015	70 (32)	22 (18)	0,005
Spironolactone	60 (23)	122 (24)	1	50 (23)	35 (28)	0,244
IEC	65 (25)	149 (29)	0,348	69 (31)	37 (30)	0,903
Digoxine	49 (19)	121 (23)	0,197	47 (21)	39 (31)	0,038
Bêtabloquants	126 (49)	296 (57)	0,039	127 (57)	62 (50)	0,216
Antiarythmiques	37 (14)	62 (12)	0,361	28 (13)	18 (15)	0,623
Inhibiteurs calciques	93 (36)	183 (35)	0,812	70 (32)	45 (36)	0,405
Dérivés nitrés	78 (30)	164 (32)	0,742	73 (33)	34 (27)	0,332
Anticoagulants oraux	69 (27)	134 (26)	0,795	51 (23)	44 (35)	0,017
Antiagrégants plaquettaires	142 (55)	293 (57)	0,759	133 (60)	53 (43)	0,002
Hypolipémiants	68 (26)	126 (24)	0,538	59 (27)	31 (25)	0,799

CV : cardiovasculaire ; MS : mort subite ; IC : insuffisance cardiaque. Pour les autres abréviations, se reporter au Tableau 1.

*Les causes d'insuffisance cardiaque ont été établies par les investigateurs.

Mode de décès

Soixante pour cent des décès répondaient à une cause cardiovasculaire, 30 % à une cause non cardiovasculaire et 10 % à une cause inconnue. Le Tableau 3 décrit comment se répartissaient les différentes catégories de causes de décès. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été notée entre la répartition des différents modes de décès chez les patients du groupe placebo et ceux du groupe irbésartan ($p = 0,125$). Les Figures 2 et 3 montrent les courbes d'événements cumulés établies selon la méthode de Kaplan-Meier pour les décès de causes cardiovasculaires, ceux de causes non cardiovasculaires, les morts subites et les décès liés à l'insuffisance cardiaque ; les taux d'événements en fonction du mode de décès sont présentés dans le Tableau 4. Ces courbes d'événements cumulés révèlent que les décès en rapport avec chaque catégorie de causes se sont produits sur un mode linéaire et régulier et ont été répartis de façon uniforme sur toute la période de suivi, le traitement administré n'ayant eu d'incidence sur le taux d'aucune des catégories de décès.

Facteurs démographiques associés au mode de décès

Nous avons examiné les facteurs démographiques susceptibles d'avoir influé sur les taux de décès liés aux différentes causes possibles, à savoir l'âge, le sexe, la classe de la NYHA, l'hospitalisation antérieure à la randomisation, le taux de NT-proBNP, la présence d'un diabète, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la zone géographique. Ces facteurs ont

été retenus sur la base des différences de caractéristiques démographiques relevées entre les patients décédés et ceux demeurés en vie. Les résultats sont résumés dans le Tableau 5. Hormis la zone géographique, toutes les variables démographiques examinées se sont révélées significativement corrélées avec la mortalité de toute cause à un niveau α égal à 0,001 ; toutefois, si l'ajustement pratiqué avait été moins conservateur, le lien avec la zone géographique serait également apparu significatif ($p = 0,0075$). Pour toutes les causes de décès, les taux d'événements ont été significativement supérieurs parmi les patients âgés de 75 ans ou plus, ceux dont le taux de NT-proBNP excédait 339 pg/ml et ceux qui étaient diabétiques. Les femmes ont présenté des taux d'événements significativement inférieurs à ceux observés chez les hommes pour tous les modes de décès à l'exception de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients qui avaient déjà été hospitalisés en raison de leur insuffisance cardiaque, les taux d'événements sont apparus plus élevés pour toutes les causes de décès hormis celles non cardiovasculaires. L'appartenance à la classe IV de la NYHA s'est montrée corrélée avec une augmentation de la mortalité globale et du taux de décès de cause cardiovasculaire. Nous n'avons, en revanche, constaté aucune différence entre les classes II et III. Les patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche se situait dans le quartile le plus bas (<53 %) ont présenté des taux significativement plus élevés de décès de toute cause et de décès d'origine cardiovasculaire, notamment par mort subite, comparativement aux sujets qui se situaient dans les trois





Tableau 3. Répartition des modes de décès exprimée en pourcentages de la mortalité totale

	Total	Placebo	Irbésartan
Décès de toute cause, n	881	436	445
Mort subite, n (% de la MT)	231 (26)	118 (27)	113 (25)
Avec prodromes CV, n (% des MS)	39 (17)	22 (19)	17 (15)
Sans prodromes CV, n (% des MS)	85 (37)	44 (37)	41 (37)
Statut indéterminé, n (% des MS)	106 (46)	52 (44)	54 (48)
Insuffisance cardiaque, n (% de la MT)	125 (14)	55 (13)	70 (16)
Forme à faible débit, n (% des IC)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Forme congestive, n (% des IC)	30 (25)	15 (28)	15 (22)
Forme à faible débit et congestive, n (% IC)	73 (60)	33 (61)	40 (59)
Statut indéterminé, n (% des IC)	18 (15)	6 (11)	12 (18)
IDM, n (% de la MT)	45 (5)	23 (5)	22 (5)
Accident vasculaire cérébral, n (% de la MT)	76 (9)	40 (9)	36 (8)
Chirurgie cardiovasculaire, n (% de la MT)	13 (1)	2 (0)	11 (2)
Autre décès d'origine cardiaque, n (% de la MT)	10 (1)	6 (1)	4 (1)
Autre décès d'origine vasculaire, n (% de la MT)	32 (4)	21 (5)	11 (2)
Décès de cause non cardiovasculaire, n (% de la MT)	268 (30)	134 (31)	134 (30)
Origine rénale, n (% des causes non CV)	9 (3)	3 (2)	6 (5)
Origine respiratoire, n (% des causes non CV)	19 (7)	11 (8)	8 (6)
Origine cancéreuse, n (% des causes non CV)	104 (39)	52 (39)	52 (39)
Origine traumatique, n (% des causes non CV)	6 (2)	2 (2)	4 (3)
Infection/septicémie, n (% des causes non CV)	72 (27)	39 (30)	33 (25)
Suicide, n (% des causes non CV)	3 (1)	1 (1)	2 (2)
Autre, n (% des causes non CV)	51 (19)	24 (18)	27 (20)
Cause indéterminée, n (% de la MT)	81 (9)	37 (8)	44 (10)

CV : cardiovasculaire ; MT : mortalité totale ; MS : morts subites ; IC : décès liés à l'insuffisance cardiaque.

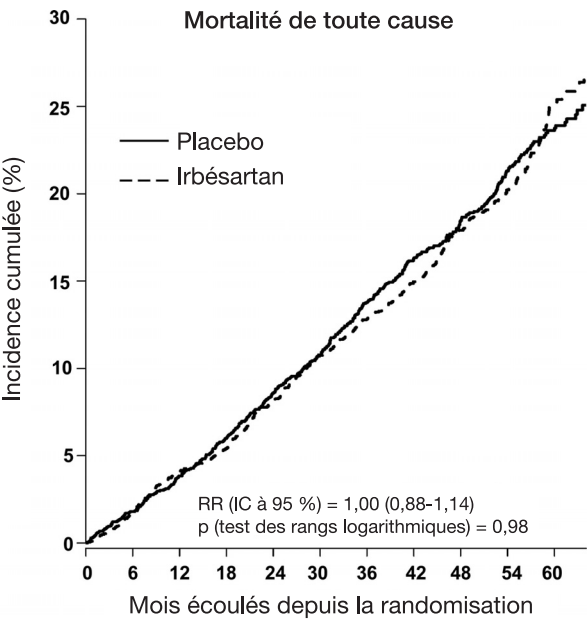


Figure 1. Incidences cumulées des décès de toute cause chez les patients de I-Preserve ayant respectivement reçu un placebo ou de l'irbésartan. A 5 ans, la mortalité liée à toute cause a été d'environ 25 %. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes placebo et irbésartan.

Tableau 4. Taux de mortalité en fonction du mode de décès

	Total	Placebo	Irbésartan	p
Toutes causes	52,4	52,3	52,6	0,98
Causes cardiovasculaires	31,7	31,8	31,5	0,91
Mort subite	13,8	14,2	13,3	0,64
Insuffisance cardiaque	7,4	6,6	8,3	0,21
IDM	2,7	2,8	2,6	0,83
Accident vasculaire cérébral	4,5	4,8	4,3	0,59
Chirurgie cardiovasculaire	0,8	0,2	1,3	0,03
Autres décès de cause cardiaque	0,6	0,7	0,5	0,51
Autres décès de cause vasculaire	1,9	2,5	1,3	0,08
Causes non cardiovasculaires	16	16,1	15,8	0,86
Cause indéterminée	4,8	4,4	5,2	0,51

Les taux de mortalité sont exprimés en nombres de décès pour 1 000 années-patients.

autres quartiles, chez lesquels tous les taux étaient comparables. La seule relation significative relevée entre la zone géographique et le mode de décès a concerné les causes non cardiovasculaires : les patients résidant en Europe de l'Est ont présenté des taux de décès d'origine non cardiovasculaire nettement plus faibles que ceux vivant en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord.



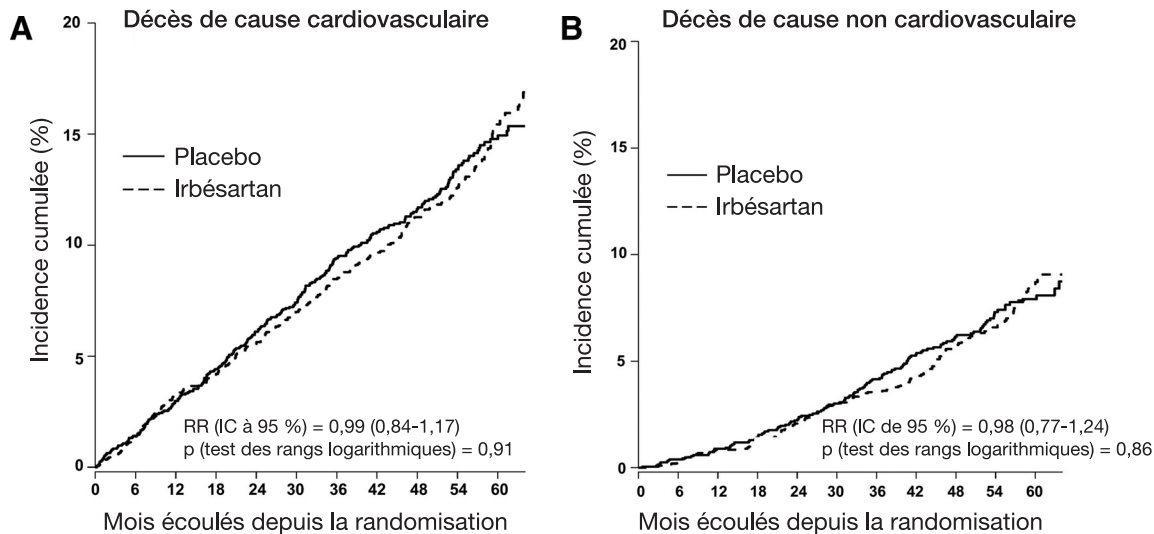


Figure 2. A, incidences cumulées des décès de cause cardiovasculaire chez les patients de l'essai I-Preserve ayant respectivement reçu de l'irbesartan ou un placebo. La mortalité d'origine cardiovasculaire a été d'environ 15 % à 5 ans. Aucune différence significative n'a été notée entre les patients des groupes placebo et irbesartan. B, incidences cumulées des décès de cause non cardiovasculaire chez les patients de l'essai I-Preserve ayant respectivement reçu de l'irbesartan ou le placebo. La mortalité de cause non cardiovasculaire a été d'environ 9 % à 5 ans. Aucune différence significative n'a été constatée entre les patients des groupes placebo et irbesartan.

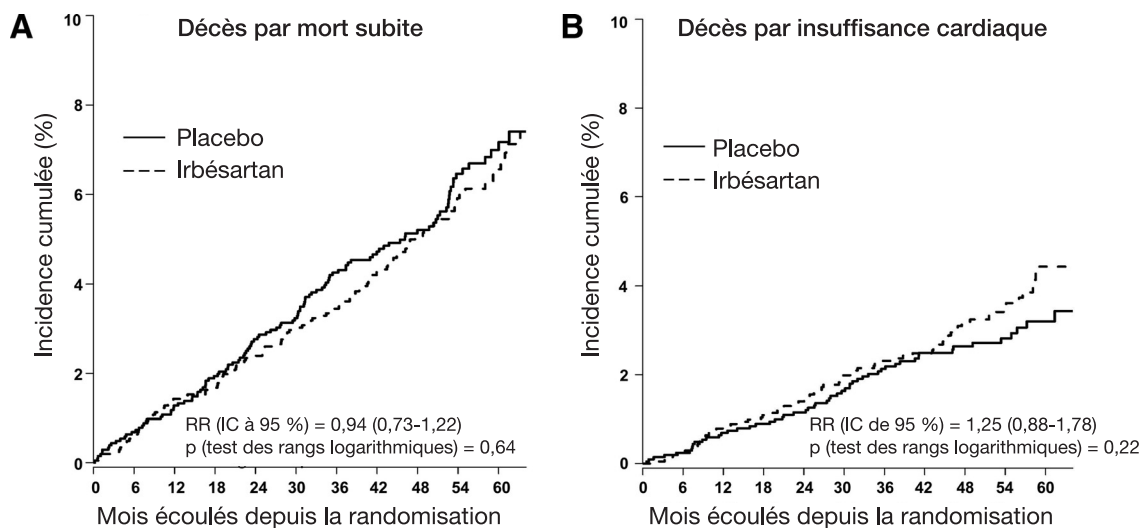


Figure 3. A, incidences cumulées des morts subites chez les patients de l'essai I-Preserve ayant respectivement reçu de l'irbesartan ou le placebo. Le taux de morts subites a été d'environ 7 % à 5 ans. Aucune différence significative n'a été relevée entre les patients des groupes placebo et irbesartan. B, incidences cumulées des décès par insuffisance cardiaque chez les patients de l'essai I-Preserve ayant respectivement reçu de l'irbesartan ou le placebo. La mortalité liée à l'insuffisance cardiaque a été d'environ 4 % à 5 ans. Aucune différence significative n'a été notée entre les patients des groupes placebo et irbesartan.

Discussion

La présente étude avait pour objectifs d'examiner les modes de décès des ICFEP inclus dans l'essai I-Preserve, d'estimer la fréquence avec laquelle ces patients étaient décédés d'événements cardiovasculaires, d'établir si l'administration d'irbesartan avait ou non modifié la répartition des causes de décès chez ces sujets et d'évaluer si la répartition des modes de décès propres à ce groupe de patients différait significativement de celle observée chez les ICFED. Les résultats de l'étude permettent de formuler les conclusions qui suivent. Premièrement, 60 % des décès survenus parmi les ICFEP répondaient à des causes cardiovasculaires, dont les plus fréquentes ont été la mort subite et l'insuffisance cardiaque. Deuxièmement, l'administration d'irbesartan n'a eu aucune

incidence sur la mortalité globale ni sur la répartition des taux de décès liés à chacune des causes spécifiques. Troisièmement, chez les ICFEP, la répartition des diverses catégories de modes de décès est apparue différente de celle observée chez les ICFED, les premiers ayant été plus nombreux que les seconds à décéder de causes non cardiovasculaires et moins enclins à être victimes d'une mort subite ou à décéder de leur insuffisance cardiaque.

Comparaison avec les autres ECR menés chez des ICFEP

Outre I-Preserve, trois autres ECR ont porté sur des ICFEP et ont fourni des informations sur la répartition des catégories de modes de décès (Tableau 5).⁸⁻¹² C'est toutefois dans I-Preserve





Tableau 5. Répartition des différents modes de décès en fonction des facteurs démographiques initiaux

	Toute cause		Non-CV		CV		MS		IC	
	Taux*	p	Taux*	p	Taux*	p	Taux*	p	Taux*	p
Age										
<75 ans	39,4 (449)		10,5 (120)		25,4 (289)		11,2 (128)		5 (57)	
≥75 ans	80 (432)	<0,001	27,4 (148)	<0,001	45 (243)	<0,001	19,1 (103)	<0,001	12,6 (68)	<0,001
Sexe										
Féminin	43,2 (447)		12,6 (130)		25,1 (260)		10,1 (104)		6 (62)	
Masculin	67,2 (434)	<0,001	21,4 (138)	<0,001	42,1 (272)	<0,001	19,7 (127)	<0,001	9,8 (63)	0,006
Hospitalisation antérieure pour IC										
Non	40,4 (388)		13,5 (130)		23 (221)		10,7 (103)		5,2 (50)	
Oui	68,5 (493)	<0,001	19,2 (138)	0,004	43,2 (311)	<0,001	17,8 (128)	<0,001	10,4 (75)	<0,001
Taux de NT-proBNP										
<339 pg/ml	25,3 (188)		9 (67)		13,8 (103)		6,3 (47)		2,6 (19)	
≥339 pg/ml	82,5 (546)	<0,001	23,1 (153)	<0,001	51,8 (343)	<0,001	22,5 (149)	<0,001	12,5 (83)	<0,001
Diabète										
Non	45,6 (567)		14 (174)		27,7 (344)		11,6 (144)		5,8 (72)	
Oui	71,8 (314)	<0,001	21,5 (94)	<0,001	43 (188)	<0,001	19,9 (87)	<0,001	12,1 (53)	<0,001
Classe de la NYHA										
p global		<0,001		0,579		<0,001		0,022		0,049
II	52,3 (187)	Référence	15,9 (57)		32,2 (115)	Référence	13,7 (49)		7,3 (26)	
III	50,6 (649)	1	15,8 (202)		30 (385)	1	13,2 (169)		7,1 (91)	
IV	112,1 (45)	<0,001	22,4 (9)		79,7 (32)	<0,001	32,4 (13)		19,9 (8)	
Fraction d'éjection										
p global		<0,001		0,224		<0,001		<0,001		0,003
>65 %	43,1 (191)	Référence	15,9 (63)		21,9 (87)	Référence	10,6 (42)	Référence	4,5 (18)	
65-60 %	43,4 (221)	1	14,5 (65)		25,2 (113)	1	9,4 (42)	1	6,7 (30)	
59-53 %	44,6 (205)	1	14,3 (60)		26,5 (111)	1	12,4 (52)	1	6,9 (29)	
≤52 %	79,2 (264)	<0,001	19,3 (80)		53,3 (221)	<0,001	22,9 (95)	<0,001	11,6 (48)	
Zone géographique										
p global		0,008		<0,001		0,999		0,72		0,159
Europe de l'Est	45,2 (284)	Référence	8,4 (53)		31,4 (197)		13,5 (85)		5,4 (34)	
Europe de l'Ouest	58 (332)		21,2 (121)	<0,001	31,6 (181)		14,9 (85)		8,7 (50)	
Amérique du Nord	58 (132)		21,1 (48)	<0,001	32,1 (73)		11,4 (26)		7,5 (17)	
Amérique du Sud	50,7 (111)		16,4 (36)	0,012	32 (70)		13,3 (29)		9,6 (21)	
Autre	65,5 (22)		29,8 (10)	0,001	32,8 (11)		17,9 (6)		8,9 (3)	

Pour les abréviations, se reporter au Tableau 2.

*Taux pour 1 000 années-patients (nombre d'événements).

que le nombre d'événements mortels a été plus important ; il a, en effet, été supérieur au total des décès enregistrés dans les trois autres essais réunis. Les taux de décès non imputables à des causes cardiovasculaires ont été quasiment identiques dans chacune des quatre études. En outre, l'incidence des morts subites a été similaire dans I-Preserve et dans CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity [Etude sur la capacité du candésartan à diminuer la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque]). En revanche, le taux de décès par insuffisance cardiaque a été plus faible dans I-Preserve que dans CHARM-Preserved et DIG-Preserved (Digitalis Investigator Group [Groupe d'étude sur la digitaline]). Cet écart entre les taux de décès par insuffisance cardiaque

pourrait en partie tenir aux différences qui existaient entre CHARM-Preserved et I-Preserve en termes de fractions d'éjection, de sexes des patients et de cardiopathies ischémiques. Ainsi, dans CHARM-Preserved, 35 % des patients avaient une fraction d'éjection inférieure à 50 % alors qu'ils n'étaient que 12 % dans ce cas dans I-Preserve. Comparativement à CHARM-Preserved, ce dernier essai comptait également moins de patients atteints de cardiopathies ischémiques et davantage de femmes. Comme l'ont établi les analyses pratiquées dans la présente étude, une fraction d'éjection inférieure à 50 %, la présence d'une cardiopathie ischémique et le sexe masculin ont été corrélés avec une augmentation du risque de décès lié à l'insuffisance cardiaque. Les comparaisons directes entre I-Preserve et les



**Tableau 6. Analyse comparative des modes de décès dans l'essai I-Preserve et dans les ECR l'ayant précédé**

	ICFEP, n (%)				ICFED, % moyen (extrêmes)	
	I-Preserve	CHARM-Preserved	PEP-CHF	DIG-Preserved	Médicaments*	Dispositifs†
Total	881	481	109	231		
Mort subite	231 (26)	134 (28)	NR	NR	42 (23–58)	28 (21–34)
Insuffisance cardiaque	125 (14)	102 (21)	NR	64 (28)	36 (27–56)	45 (34–63)
IDM	44 (5)	13 (3)	NR	NR	7 (2–15)	6 (3–15)
Accident vasculaire cérébral	76 (9)	33 (7)	NR	NR	5 (3–6)	5 (3–6)
Chirurgie CV	13 (1)	13 (3)	NR	NR	2 (1–3)	2 (1–3)
Autre cause cardiaque	10 (1)	35 (7)	NR	NR	7 (2–11)	6 (3–10)
Autre cause vasculaire	32 (4)	NR	NR	NR	NR	NR
Cause non cardiovasculaire	268 (30)	141 (29)	31 (28)	69 (30)	14 (4–20)	15 (5–17)
Cause indéterminée	81 (9)	NR	NR	NR	NR	NR

PEP-CHF : Perindopril in Elderly People With Chronic Heart Failure (Evaluation du perindopril chez le sujet âgé atteint d'insuffisance cardiaque chronique) ;
CV : cardiovasculaire ; NR : non rapporté.

*Données issues des études citées sous les références 13 à 28.

†Données issues des études citées sous les références 29 à 39.

trois autres études sont limitées en partie en raison des différences existant entre les critères d'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients et les méthodes d'adjudication des événements. Ainsi, les patients ont été inclus dans DIG et dans CHARM indépendamment de la valeur de leur fraction d'éjection ; DIG-Preserved a porté sur des patients dont la fraction d'éjection excédait 45 % et CHARM-Preserved sur des patients ayant une fraction d'éjection supérieure à 40 %. Dans DIG-Preserved, les événements n'ont pas été qualifiés par un comité ad hoc, mais classés en catégories par les investigateurs locaux. Dans I-Preserve, les patients étaient plus âgés, plus souvent des femmes et moins fréquemment atteints de cardiopathies ischémiques que ceux ayant pris part à CHARM-Preserved. De plus, certains modes de décès, dont ceux d'origine inconnue et ceux liés à d'autres causes vasculaires, n'ont pas été rapportés dans les trois autres études. Cela a pu modifier les taux rapportés pour les autres catégories de décès. En effet, dans certains ECR menés chez des ICFEP et des ICFED, les patients dont le décès était jugé de cause « inconnue » ont été classés parmi les individus décédés de causes cardiovasculaires, dans la sous-catégorie des « causes cardiovasculaires autres ». Tous ces facteurs ont pu contribuer aux différences relevées entre les taux rapportés dans chacune des quatre études.

Comparaison avec les ECR menés chez des ICFED

Dans le but de comparer les observations recueillies chez les ICFEP de notre étude avec celles rapportées dans de précédents travaux menés chez des ICFED, nous avons examiné les données de 20 études ayant porté sur de tels patients, lesquelles sont résumées dans le Tableau 6.^{13–39} Nous avons fait la moyenne des taux enregistrés dans 14 essais ayant évalué des traitements pharmacologiques^{13–28} et dans 6 études^{29–39} ayant porté sur des dispositifs médicaux. Cette analyse a fait apparaître des différences dans la répartition des modes de décès entre ICFED et ICFEP.

La mortalité de cause non cardiovasculaire a été plus faible chez les ICFED que chez les ICFEP (15 % versus 30 %).

Les données de notre étude suggèrent que l'un des facteurs contribuant à augmenter la mortalité non liée à des événements cardiovasculaires est l'âge. Dans l'étude, les décès de cause non cardiovasculaire ont, en effet, été plus nombreux parmi les patients âgés de 75 ans ou plus. L'âge moyen des patients dans les études ayant porté sur des ICFED est significativement inférieur à celui des individus inclus dans les études menées chez des ICFEP. Le fait que la mortalité de cause non cardiovasculaire soit plus élevée chez les ICFEP que chez les ICFED est également à l'origine de l'une des difficultés que soulèvent le développement et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les premiers. Il est, en effet, malaisé d'apprécier l'éventuelle influence thérapeutique exercée par l'irbésartan sur la mortalité de cause cardiovasculaire dès lors que l'on évalue son effet sur la mortalité globale.

Lorsque nous avons analysé les différents modes de décès en pourcentages de la mortalité totale, les taux de morts subites et de décès par insuffisance cardiaque se sont révélés plus élevés chez les ICFED que chez les ICFEP. Ainsi, 40 % des décès enregistrés parmi les premiers ont été de type mort subite, contre seulement 27 % chez les ICFEP. De même, chez les ICFED, 35 % des décès ont été en rapport avec l'insuffisance cardiaque sous-jacente, alors que seulement 15 % des ICFEP sont décédés d'une telle cause. Cela étant, lorsque les modes de décès ont été analysés en pourcentages de la mortalité d'origine cardiovasculaire, la comparaison entre ICFEP et ICFED a produit des résultats similaires. Ainsi, chez les ICFED, 48 % des décès de cause cardiovasculaire ont consisté en des morts subites, contre 43 % parmi les ICFEP. Chez les ICFED, 41 % des décès d'origine cardiovasculaire ont été secondaires à l'insuffisance cardiaque, contre 24 % de ceux enregistrés chez les ICFEP.

Quelle qu'ait été la méthode utilisée pour analyser ces données, la mort subite et le décès par insuffisance cardiaque ont été les deux modes de décès de cause cardiovasculaire les plus fréquemment observés dans les deux groupes de patients. Ces données tendent à montrer qu'il y a lieu de développer des stratégies de prise en charge permettant de réduire





efficacement l'incidence de la mort subite et du décès par insuffisance cardiaque chez les ICFEP.

Nouveaux éclairages sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

L'analyse des modes de décès dans l'essai I-Preserve a fourni d'importantes indications sur les fondements physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque chez les patients ayant une fraction d'éjection préservée. En dépit de l'âge avancé de ces patients et de l'existence de pathologies associées, le décès a eu pour origine une cause cardiovasculaire pour 60 % d'entre eux. De plus, ces décès d'origine cardiovasculaire ont le plus souvent été secondaires à l'insuffisance cardiaque ou par mort subite. Comment ces patients décèdent-ils d'insuffisance cardiaque progressive ou de mort subite et pourquoi l'incidence de ces événements est-elle plus faible chez eux que celle observée dans les essais menés chez des ICFED ? Plusieurs facteurs peuvent influencer la répartition des modes de décès chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'un de ces facteurs est le degré de sévérité des anomalies structurales et fonctionnelles présentes, qui varie notamment selon que la dysfonction est systolique ou diastolique et le remodelage concentrique ou excentrique.⁴³⁻⁵⁴ Les ICFED présentent essentiellement une dysfonction systolique, une dilatation ventriculaire gauche et un remodelage excentrique. A l'inverse, les ICFEP se caractérisent par une dysfonction diastolique, un ventricule gauche de taille normale et un remodelage concentrique. Ces altérations structurales et fonctionnelles pourraient expliquer certaines des différences observées dans la répartition des modes de décès, que nous examinons ci-après.

Les décès liés à l'insuffisance cardiaque peuvent découler du faible débit de cette dernière, de sa nature congestive ou de la combinaison des deux. La diminution du débit cardiaque peut être consécutive à celle de la fraction d'éjection ; cette dégradation peut toutefois être corrigée par la dilatation progressive et le remodelage excentrique du ventricule gauche qui sont à même de maintenir le débit systolique à son niveau normal même lorsque la fraction d'éjection est faible. Si, chez un ICFED dont le ventricule gauche a un diamètre télédiastolique de l'ordre de 7,0 à 7,5 cm (soit un volume télédiastolique d'environ 165 ml/m²), la fraction d'éjection n'est que de 10 à 15 %, cela a pour effet de réduire le débit systolique à environ 20 ml/m² et l'index cardiaque à seulement 1,4 l/m²/min. Chez ces patients ayant une fraction d'éjection altérée, la diminution de la fonction contractile empêche toute augmentation du débit systolique bien que le volume télédiastolique ventriculaire gauche soit élevé. Cela étant, la normalité de la fraction d'éjection n'implique pas nécessairement celle du débit systolique ou du débit cardiaque. En effet, le débit systolique peut être réduit chez certains ICFEP (à savoir ceux ayant un cœur de petite taille et un volume télédiastolique faible). De fait, au moins 20 % des patients à fraction d'éjection préservée auraient un ventricule gauche dont le diamètre télédiastolique est inférieur à 4,5 cm.^{43,44,46,48} Un diamètre de 4,0 à 4,5 cm (à l'échocardiographie) correspond à un volume d'environ 80 ml ou de 40 ml/m² lorsqu'il est rapporté à la surface corporelle, de sorte que, si la

Zile et al Mode de décès des patients ICFEP 15

fraction d'éjection est comprise entre 50 et 55 %, le débit systolique peut ne pas dépasser 20 ml/m². Si la fréquence cardiaque est de 70 à 100 battements/min, l'index cardiaque peut n'atteindre que 1,4 l/m²/min. En d'autres termes, certains ICFEP peuvent présenter un faible débit cardiaque en tous points comparable à celui observé chez les ICFED.

L'une des conséquences de la diminution du débit cardiaque est l'activation des neuromédiateurs, responsable d'une vasoconstriction, d'une rétention hydrosodée et d'une élévation des pressions de remplissage diastolique.⁵⁵ Quelle que soit leur fraction d'éjection, les patients présentant une décompensation aiguë de leur insuffisance cardiaque ont une pression de remplissage ventriculaire gauche qui augmente progressivement de manière significative.⁴⁹ Bien que ce paramètre n'ait pas été mesuré dans I-Preserve, les décès liés à l'insuffisance cardiaque ont été imputés à un syndrome congestif chez la plupart des patients. Qu'ils aient ou non une fraction d'éjection préservée, les patients parvenus au stade d'insuffisance cardiaque terminale ont donc une pression diastolique ventriculaire gauche élevée, associée, pour certains d'entre eux, à un faible débit cardiaque. Cette forme d'insuffisance cardiaque peut être à l'origine d'une défaillance circulatoire aboutissant elle-même au décès.

La mort subite est un mode de décès pouvant avoir de multiples causes, telles qu'un trouble du rythme ventriculaire (tachycardie ou bradycardie), un bloc de conduction cardiaque ou tout autre événement entraînant une défaillance hémodynamique brutale. Bien que le processus d'adjudication ne permette pas d'établir la cause précise de ces morts subites, l'opinion qui prévaut est que nombre d'entre elles ont pour origine un trouble du rythme cardiaque. Cette hypothèse est corroborée par la réduction de l'incidence des morts subites observée chez les ICFED dans les essais menés sur des dispositifs médicaux dotés d'une fonction de défibrillation. Il est possible que les facteurs cliniques, structuraux et fonctionnels prédisposant à la survenue de troubles du rythme soient les mêmes chez les ICFED et les ICFEP ; leur fréquence et leur sévérité pourraient néanmoins différer. En particulier, les lésions coronaires épicaardiques responsables de cardiopathies ischémiques sont plus courantes chez les patients ayant une fraction d'éjection altérée. En revanche, l'ischémie sous-endocardique découlant de l'élévation des pressions diastoliques au sein d'un ventricule gauche objet d'un remodelage concentrique est plus fréquente chez les patients dont la fraction d'éjection est préservée. Bien que ces formes d'ischémie puissent toutes deux induire des troubles du rythme ventriculaire, les lésions coronaires sont susceptibles de provoquer plus souvent un syndrome ischémique et de mettre en péril un territoire myocardique plus étendu.

La survenue d'un trouble du rythme peut également résulter de l'existence d'une fibrose myocardique. Bien qu'une augmentation de cette dernière puisse être observée aussi bien chez les ICFEP que chez les ICFED, la configuration et l'étendue des lésions diffèrent d'un groupe à l'autre. L'insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection est associée à une fibrose régionale en aires qui est plus fréquemment pourvoyeuse de troubles du rythme que l'augmentation diffuse du collagène fibrillaire au sein de la matrice extracellulaire qui caractérise les patients ayant une





fraction d'éjection préservée. De plus, l'étirement des fibres myocardiques qui accompagne le remodelage excentrique contribue lui aussi à augmenter le risque de trouble du rythme chez les ICFED.

On voit donc que tant les ICFED que les ICFEP présentent des facteurs physiopathologiques qui les rendent vulnérables aux mécanismes responsables de mort subite. Celle-ci ne menace pas uniquement les patients ayant une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche. Il apparaît, en effet, que la mort subite est le mode de décès d'origine cardiovasculaire le plus fréquent chez les ICFEP.

Le décès de cause non cardiovasculaire semble essentiellement conditionné par l'âge du patient et par le nombre et la nature des pathologies associées dont celui-ci est atteint. ICFEP et ICFED sont exposés aux mêmes types de comorbidités qui, pour la plupart, sont observées avec des fréquences comparables dans les deux groupes. L'hypertension artérielle est toutefois plus répandue parmi les ICFEP.⁵⁶⁻⁶² Le nombre de pathologies associées présentes chez un patient dépend pour une large part de l'âge de ce dernier, plus de 55 % des insuffisants cardiaques de plus de 65 ans cumulant au moins quatre de ces pathologies.⁵⁹ Or, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le risque de décès de cause non cardiovasculaire est directement proportionnel au nombre et à la sévérité des pathologies associées. Il en résulte que celles-ci sont à la fois plus fréquentes et plus sévères chez les ICFEP que chez les ICFED, en partie parce que les premiers ont un âge plus avancé.⁸⁻³⁹ L'âge moyen des patients de l'essai I-Preserve était de 72 ans, contre seulement 62 ans pour les ICFED inclus dans les études antérieures. Il est donc possible que ces facteurs aient contribué à augmenter l'incidence des décès de causes non cardiovasculaires chez les ICFEP.

Le nombre de pathologies associées pourrait également rendre compte des différences relevées entre les répartitions des modes de décès dans les ECR et dans les études épidémiologiques menées en milieu communautaire. Ainsi, dans l'étude conduite chez des patients insuffisants cardiaques du comté d'Olmsted (Minneapolis, Minnesota, Etats-Unis), les décès de cause non cardiovasculaire ont représenté 49 % de la mortalité globale.⁵⁸ Dans cette étude en milieu communautaire, ni l'âge ni l'existence d'une quelconque pathologie associée ne constituaient des critères d'exclusion. De ce fait, les comorbidités ont été plus nombreuses et plus sévères que celles observées dans les ECR. Les divergences constatées entre les répartitions des modes de décès en milieu communautaire et dans les ECR tiennent également aux différences existant entre les populations étudiées en termes d'hétérogénéité et de risque de décès, à l'évaluation des modes de décès par des comités d'adjudication des événements cliniques sur la base de définitions formulées prospectivement et au type de patients, hospitalisés ou non, inclus dans les études.

Limites : méthodes de classification des événements fatals

Il existe au moins trois manières de classer les événements mortels : par modes de décès, par causes et par événements terminaux. Dans la plupart des circonstances, chacune de ces méthodes aboutirait à un classement différent des décès.

Prenons l'exemple d'un individu qui s'effondre brusquement dans un lieu très fréquenté ; une personne qui se trouvait là lui pose un défibrillateur automatique externe qui révèle qu'il est en fibrillation ventriculaire ; le personnel du SAMU confirme la présence du trouble du rythme et procède à une tentative de réanimation qui échoue. L'autopsie ultérieurement pratiquée met en évidence un IDM frais. Le mode de décès est une mort subite, sa cause est un IDM et l'événement terminal est une fibrillation ventriculaire. Dans des circonstances différentes, les méthodes de classification des événements fatals peuvent fortement se chevaucher. Prenons, par exemple, le cas d'un patient qui a été hospitalisé à cinq reprises pour décompensation aiguë de son insuffisance cardiaque. Entre ces hospitalisations, le patient a continué à éprouver des symptômes de classe IV de la NYHA ainsi que des signes d'insuffisance cardiaque. Cette personne est adressée aux urgences en raison d'un autre épisode de décompensation aiguë de son insuffisance cardiaque ; l'échocardiographie alors pratiquée objective une fraction d'éjection supérieure à 55 %. Le patient devient progressivement hypoxique ; il est intubé, mais développe une hypotension suivie d'une fibrillation ventriculaire et ne peut être ranimé. Le mode de décès et la cause de la mort sont tous deux l'insuffisance cardiaque, mais l'événement terminal est la fibrillation ventriculaire. Malheureusement, dans la plupart des ECR, le comité chargé de qualifier les événements cliniques ne dispose pas de la somme d'informations ni des données d'autopsie mentionnées dans les deux exemples ci-dessus, de sorte qu'il n'est pas en mesure d'évaluer les décès en s'appuyant sur chacune des trois méthodes de classification des événements fatals. C'est pourquoi, dans l'essai I-Preserve, ces derniers ont été classés en fonction du mode de décès. Toutefois, chaque fois qu'il disposait de renseignements suffisants pour « creuser » au-delà du mode de décès et imputer la mort du patient à une cause précise, le comité d'adjudication des événements cliniques a procédé au classement du décès en s'appuyant sur la cause en question. L'événement terminal n'a pas été utilisé pour effectuer cette classification. Il est donc possible que certaines des divergences relevées entre cette étude et celles qui l'ont précédée découlent de différences tenant aux méthodes d'adjudication utilisées.

Conclusions

Les données recueillies dans cette étude permettent de formuler les conclusions qui suivent. Premièrement, 60 % des décès survenus chez des ICFEP étaient de cause cardiovasculaire, dont les plus fréquentes ont été la mort subite et l'insuffisance cardiaque. Deuxièmement, la répartition des modes de décès chez les ICFEP est apparue différente de celle rapportée chez les ICFED, les premiers étant plus enclins que les seconds à décéder de causes non cardiovasculaires, alors qu'ils sont moins exposés à décéder de mort subite ou des suites de leur insuffisance cardiaque. Troisièmement, l'administration d'irbésartan n'a pas eu d'influence sur la mortalité globale ni sur la répartition des décès en fonction de leur mode de survenue. Les résultats de l'essai I-Preserve procurent d'importants renseignements sur la physio-





pathologie de l'insuffisance cardiaque avec préservation de la fraction d'éjection et pourraient constituer un socle sur lequel s'appuyer pour élaborer des stratégies de prise en charge plus efficaces.

Sources de financement

L'essai I-Preserve a été financé par Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis.

Déclarations

Les Drs Zile, Gaasch, Anand, Haass, Little, Miller, Lopez-Sendon, Teerlink, White et Carson déclarent être rémunérés en qualité de consultants par Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis. Le Dr McMurray déclare avoir bénéficié d'un financement de Bristol-Myers Squibb (au bénéfice de l'Université de Glasgow) pour sa participation à cet essai. Le Dr Komajda a été appointé en qualité de consultant par Bristol-Myers Squibb et par Servier et a perçu des honoraires de Sanofi-Aventis à titre de conférencier. Le Dr McKelvie déclare être rémunéré en qualité de consultant et de conférencier par Bristol-Myers Squibb et par Sanofi-Aventis. Le Dr Ptaszynska est employé par Bristol-Myers Squibb dont il possède par ailleurs des parts. S.J. Hetzel travaille au centre de traitement des données statistiques de l'Université du Wisconsin à Madison, où a été réalisée l'analyse statistique de cet essai, qui a été financée par Bristol-Myers Squibb et par Sanofi-Aventis. Le Dr Massie déclare avoir bénéficié de dotations émanant de Bristol-Myers Squibb et de Sanofi-Aventis et être également appointé par ces deux sociétés en qualité de consultant.

Références

- Ramachandran SV, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1948–1955.
- Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25:1214–1220.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317–327.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355:260–269.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251–259.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation.* 2009;119:e391–e479.
- Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EM, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2009;119:3070–3077.
- Yusef S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet.* 2003;362:777–781.
- Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pocock S, Pfeffer MA. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2004;110:2180–2183.

- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation.* 2006;114:397–403.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338–2345.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–2467.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–1552.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1729–1735.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303–310.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 1992;327:685–691.
- Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995;273:1450–1456.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1995;333:77–82.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1107–1114.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–1355.
- Cohn JN, Ziesche SM, Loss LE, Anderson GF, for the V-HeFT Study Group. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure: results of V-HeFT III. *Circulation.* 1997;96:856–863.
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–533.
- O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberger GW, Frid DJ, Cropp AB, Anderson S, Wertheimer JH, DeMets DL. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE Trial. *Am J Cardiol.* 1998;82:881–887.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106:2194–2199.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Rydén L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart.* 2003;89:42–48.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049–2057.





28. Remme WJ, Cleland JG, Erhardt L, Spark P, Torp-Pedersen C, Metra M, Komajda M, Moullet C, Lukas MA, Poole-Wilson P, Di Lenarda A, Swedberg K. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;9:1128–1135.
29. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682–2688.
30. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intra-ventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.
31. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23:1780–1787.
32. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J*. 2003;24:430–441.
33. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
34. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237.
35. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindefeld J, Ghali J, Barnett JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2329–2334.
36. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
37. Proestel S. Preliminary clinical review of COMPANION PMA (Report). Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/>. Accessed September 26, 2005.
38. Barold H. Preliminary clinical review of Medtronic's InSync MIRACLE PMA. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010015.html>. Accessed September 26, 2005.
39. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–1853.
40. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, Staiger C, Donovan JM, Massie BM. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:149–156.
41. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G, for the I-PRESERVE Investigators. The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005;11:576–585.
42. Thygesen K, Alpert JS, White HD, for the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
43. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–1959.
44. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:2306–2312.
45. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior in the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113:296–304.
46. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006;113:2089–2096.
47. Zile MR, LeWinter MM. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction. A renewed consensus in diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:982–985.
48. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:459–462.
49. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Abraham WT, Smart FW, Warner-Stevenson L, Kueffer FJ, Bourge RC. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiologic insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118:1433–1441.
50. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144–2150.
51. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966–1973.
52. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198–207.
53. Lam, CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmstead County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
54. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117:2051–2060.
55. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:357–366.
56. Lim HS, Beadle R, Frenneaux M. Death and dying in heart failure with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2009;104:1311–1314.
57. Grigorian-Shamagian L, Raviña FO, Assi EA, Perez RV, Teixeira-Fernandez E, Roman AV, Sayagues LM, Gonzales-Juanatey JR. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156:1184–1190.
58. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008;1:91–97.
59. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226–1233.
60. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, Harjola VP, Drexler H, Dickstein K, Tavazzi L, Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009;30:478–486.
61. van der Wel MC, Jansen RWMM, Bakx JC, Bor HHJ, OldeRikkert MGM, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:709–715.
62. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, for the OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–777.





PERSPECTIVE CLINIQUE

Le fait de savoir de quoi meurent les insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection préservée (ICFEP) nous permettrait de mieux comprendre les fondements physiopathologiques de la maladie chez ces sujets et nous fournirait des indications sur les cibles à privilégier pour l'élaboration de nouveaux traitements. Bien que, de façon générale, les ICFEP aient un âge avancé et soient atteints de pathologies associées, dans notre étude, 60 % d'entre eux sont décédés de cause cardiovasculaire. De plus, les modes de décès d'origine cardiovasculaire les plus fréquents chez ces patients ont été la mort liée à l'insuffisance cardiaque et la mort subite. Ces observations ont des implications tant en termes de développement de nouvelles stratégies de prise en charge que de conception des futures études destinées à évaluer ces stratégies chez les ICFEP. Les approches visant à diminuer les causes de mort subite (dont la survenue de troubles du rythme cardiaque) et à prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (notamment en améliorant la fonction diastolique et en abaissant les pressions diastoliques) devraient permettre de réduire la mortalité d'origine cardiovasculaire chez ces patients. C'est pourquoi les futures stratégies de prise en charge devraient être centrées sur des traitements ayant pour objectifs de diminuer l'incidence des troubles du rythme et d'améliorer la fonction diastolique. Cela étant, les approches thérapeutiques destinées à agir sur les causes cardiovasculaires de décès ne peuvent avoir aucun impact sur les 30 % de décès répondant à des causes non cardiovasculaires. A ce titre, la prise en charge des ICFEP doit également porter sur les pathologies associées de nature non cardiovasculaire dont ces patients sont très fréquemment atteints.



Mode of Death in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial

Michael R. Zile, William H. Gaasch, Inder S. Anand, Markus Haass, William C. Little, Alan B. Miller, Jose Lopez-Sendon, John R. Teerlink, Michel White, John J. McMurray, Michel Komajda, Robert McKelvie, Agata Ptaszynska, Scott J. Hetzel, Barry M. Massie and Peter E. Carson
for the I-Preserve Investigators

Circulation. 2010;121:1393-1405; originally published online March 15, 2010;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/121/12/1393>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/17/CIRCULATIONAHA.109.909614.DC1.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>