

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie

**Intensiviertes Risikoassessment bei Herzinsuffizienz –
Charakterisierung von Prädiktoren für die Veränderung
der systolischen linksventrikulären Funktion unter
Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-
Inhibitor Sacubitril/Valsartan**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Appenzeller, Florian Franz

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Faehling

Tag der Disputation: 10.04.2024

Meinen Eltern

Inhalt

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Herzinsuffizienz	9
1.1.1. Definition	9
1.1.2. Einteilung nach LVEF	9
1.1.3. Ätiologie	10
1.1.4. Epidemiologie	15
1.1.5. Mortalität	15
1.1.6. Pharmakotherapie	16
1.1.7. Kardiale Resynchronisationstherapie	16
1.1.8. Besonderheiten HFmrEF	17
1.2. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor	18
1.2.1. Zulassung und Indikation	18
1.2.2. PARADIGM-HF-Studie	19
1.2.3. Pharmakologie	19
1.2.4. (Reverse) Cardiac Remodeling	20
1.2.5. Biomarker	21
1.2.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	22
1.3. Rationale und Ziele der Studie	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Studiendesign	24
2.2. Ein-/Ausschlusskriterien	25
2.3. Zielparameter LVEF	26
2.4. Statistik	27
3. Ergebnisse	29
3.1. Die relative LVEF-Änderung erlaubt gegenüber der absoluten LVEF-Änderung eine objektivere Vergleichbarkeit der LVEF-Änderung über das gesamte Spektrum der Ausgangs-LVEF	29
3.2. Baselinecharakteristika	32
3.3. Die Gesamtkohorte zeigt eine signifikante und klinisch relevante Zunahme der LVEF unter Therapie mit Sac/Val	36
3.4. Bei rein nicht-ischämischer (NICM) sowie gemischt ischämischer/nicht- ischämischer (GCM) Herzerkrankung liegt eine größere LVEF-Zunahme unter Therapie mit Sac/Val vor als bei rein ischämischer (ICM) Herzerkrankung	36
3.5. Die Subgruppen der GNICM zeigen ein heterogenes Bild des LVEF-Verlaufs .	39

3.6. Die Patientengruppe mit BL-LVEF <35% zeigt gegenüber der Gruppe mit BL-LVEF ≥35% eine signifikant größere absolute, nicht jedoch relative LVEF-Zunahme	41
3.7. Patientenalter ≤75 Jahre geht mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme einher als Patientenalter >75 Jahre	44
3.8. Die LVEF-Änderung zeigt keinen Geschlechtsunterschied	48
3.9. Normale Nierenfunktion (GFR ≥ 60 ml/min/1,73m ²) ist mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme assoziiert als reduzierte Nierenfunktion	51
3.10. Zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten besteht kein Unterschied hinsichtlich der LVEF-Änderung	54
3.11. Beginn der Therapie mit Sac/Val innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose der Herzinsuffizienz ist mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme assoziiert als Therapiebeginn nach einem Jahr	57
3.12. ARB/ACEI-naive Patienten zeigen eine signifikant größere LVEF-Zunahme als Patienten mit ARB/ACEI-Vorbehandlung	61
3.13. Eine mittlere und hohe Sac/Val-Dosis bei FU geht mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme einher als eine geringe Dosis	65
3.14. Unterschiede der Länge des Untersuchungszeitraums BL bis FU sind nicht mit Unterschieden der LVEF-Änderung assoziiert	69
3.15. Ätiologie, Nierenfunktion, Intervalllänge ED bis BL und ARB/ACEI-Vorbehandlung sind unabhängige Prädiktoren der LVEF-Änderung	73
4. Diskussion	77
4.1 Etablierung eines erweiterten Risikoassessments – Bedeutung der absoluten und relativen LVEF-Änderung	77
4.2 ICM und NICM/GCM zeigen ein unterschiedliches Ansprechen der LVEF unter Therapie mit ARNI	77
4.3 Patienten mit GNICM unterschiedlicher Genese profitieren von der Therapie mit ARNI in Abhängigkeit der Grunderkrankung	79
4.4 Bedeutung der LVEF zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit ARNI	85
4.5 Bedeutung des Patientenalters im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie	86
4.6 Bedeutung des Patientengeschlechts im Hinblick auf die LVEF-Entwicklung unter ARNI-Therapie	87
4.7 Bedeutung der Nierenfunktion im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie	88
4.8 Bedeutung des Körpergewichts im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie	88

4.9	Der Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Therapiebeginn mit ARNI sowie eine Vorbehandlung mit ARB/ACE sind mit Unterschieden des LVEF-Verlaufs unter ARNI assoziiert	89
4.10	Zusammenhang zwischen der erreichten Sac/Val-Dosis und der Entwicklung der LV-Funktion im Untersuchungszeitraum	90
4.11	Verlauf der LVEF in Abhängigkeit der Dauer des Untersuchungszeitraums (BL bis FU)	91
4.12	Identifikation von prognostischen Prädiktoren für die Entwicklung der LVEF unter ARNI in der multiplen linearen Regressionsanalyse	92
4.13	Methodische Limitationen	94
4.14	Schlussfolgerung und Ausblick	96
4.	Zusammenfassung	96
5.	Literaturverzeichnis	98
6.	Erklärung zum Eigenanteil	106
	Danksagung	107

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1.	Zeitachse des retrospektiven Studiendesigns.	24
Abbildung 2.	Ausschlusskriterien und Fallzahl N.	25
Abbildung 3.	Verteilung der absoluten LVEF-Änderung nach BL-LVEF.	30
Abbildung 4.	Verteilung der relativen LVEF-Änderung nach BL-LVEF.	31
Abbildung 5.	Absolute LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe.	38
Abbildung 6.	Relative LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe.	39
Abbildung 7.	Absolute LVEF-Änderung nach BL-LVEF.	42
Abbildung 8.	Relative LVEF-Änderung nach BL-LVEF.	43
Abbildung 9.	Absolute LVEF-Änderung nach Altersgruppen.	46
Abbildung 10.	Relative LVEF-Änderung nach Altersgruppen.	47
Abbildung 11.	Absolute LVEF-Änderung nach Geschlecht.	49
Abbildung 12.	Relative LVEF-Änderung nach Geschlecht.	50
Abbildung 13.	Absolute LVEF-Änderung nach Nierenfunktion.	52
Abbildung 14.	Relative LVEF-Änderung nach Nierenfunktion.	53
Abbildung 15.	Absolute LVEF-Änderung nach Körpergewicht.	55
Abbildung 16.	Relative LVEF-Änderung nach Körpergewicht.	56
Abbildung 17.	Absolute LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL.	59
Abbildung 18.	Relative LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL.	60
Abbildung 19.	Absolute LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI.	63
Abbildung 20.	Relative LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI.	64

Abbildung 21. Absolute LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU.	67
Abbildung 22. Relative LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU.	68
Abbildung 23. Häufigkeitsverteilung nach Intervalllänge BL bis FU.	70
Abbildung 24. Absolute LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU.	71
Abbildung 25. Relative LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU.	72
Tabelle 1. Baselinecharakteristika.	34
Tabelle 2. LVEF-Änderung im Gesamtkollektiv.	35
Tabelle 3. LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe.	37
Tabelle 4. LVEF-Änderung nach Subgruppe der nicht-ischämischen Herzerkrankung. ...	41
Tabelle 5. LVEF-Änderung nach BL-LVEF.	42
Tabelle 6. LVEF-Änderung nach BL-LVEF innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	44
Tabelle 7. LVEF-Änderung nach Patientenalter.	45
Tabelle 8. LVEF-Änderung nach Patientenalter innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	48
Tabelle 9. LVEF-Änderung nach Geschlecht.	48
Tabelle 10. LVEF-Änderung nach Geschlecht innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	50
Tabelle 11. LVEF-Änderung nach Nierenfunktion.	51
Tabelle 12. LVEF-Änderung nach Nierenfunktion innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	54
Tabelle 13. LVEF-Änderung nach BMI.	54
Tabelle 14. LVEF-Änderung nach BMI innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	57
Tabelle 15. LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL.	58
Tabelle 16. LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	61
Tabelle 17. LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI.	62
Tabelle 18. LVEF-Änderung nach ARB/ACEI-Vorbehandlung innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	65
Tabelle 19. LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU.	66
Tabelle 20. LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	69
Tabelle 21. LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU.	71
Tabelle 22. LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.	73
Tabelle 23. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung im Gesamtkollektiv.	74
Tabelle 24. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung bei ICM.	75
Tabelle 25. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung bei GNICM.	76

Abkürzungsverzeichnis

abs. Δ -LVEF	absolute LVEF-Änderung
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CMP	Kardiomyopathie
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ESC	European Society of Cardiology
ED	Erstdiagnose
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
H(O)CM	Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
IVSd	enddiastolische Interventrikularseptumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	linker Ventrikel
LVEDD	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
(n)ICM	(nicht-)ischämische Kardiomyopathie
RAAS(I)	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (-Inhibitor)
rel. Δ -LVEF	relative LVEF-Änderung
Sac/Val	Sacubitril/Valsartan
SGLT2-I	Sodium-glucose linked transporter 2 -Inhibitor
STEMI	ST-Hebungsinfarkt

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das auf einem strukturellen oder funktionellen Defekt des Herzens beruht, infolgedessen ein vermindertes Herzzeitvolumen oder ein erhöhter intrakardialer Druck auftritt und mit einem Symptomkomplex aus Luftnot, peripheren Ödemen und frühzeitiger Erschöpfung einhergeht. Während eine Dysfunktion des Myokards (systolisch und/oder diastolisch) die häufigste Form darstellt, kommen auch Störungen des Perikards, der Herzklappen, des Endokards sowie Rhythmus- und Reizleitungsstörungen als Ursache einer Herzinsuffizienz in Frage. Darüber hinaus kann die Herzinsuffizienz auch nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (vgl. 1.1.2), der zugrundeliegenden Ätiologie (vgl. 1.1.3), dem Vorliegen einer gestörten Auswurf- oder Füllungsphase (systolische/diastolische Herzinsuffizienz), dem zeitlichen Verlauf (akute/chronische Herzinsuffizienz) sowie der Lokalisation der Dysfunktion im Lungen- und/oder Systemkreislauf (Rechts-/Links-/Globalherzinsuffizienz) unterschieden werden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die chronische systolische Linksherzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie.

1.1.2 Einteilung nach LVEF

Die häufigste Einteilung der systolischen Linksherzinsuffizienz erfolgt nach Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) im Einklang mit der Universal Definition and Classification of Heart Failure entsprechend der LVEF in „heart failure with reduced ejection fraction“ HFrEF ($\leq 40\%$), „heart failure with mildly/moderately reduced ejection fraction“ HFmrEF (41 – 49 %) und „heart failure with preserved ejection fraction“ HFpEF ($\geq 50\%$), wobei jeweils auch die vorliegenden Symptome der Herzinsuffizienz Berücksichtigung finden (McDonagh et al., 2022). Für die Diagnose einer HFpEF wird zusätzlich der

Nachweis einer diastolischen Dysfunktion, erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke und/oder erhöhter Serumkonzentrationen natriuretischer Peptide, wie „N-terminales pro brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP), gefordert (McDonagh et al., 2022, Bozkurt et al., 2021).

1.1.3 Ätiologie

Der Herzinsuffizienz können eine Vielzahl unterschiedlicher ätiologischer Entitäten zugrunde liegen. Vereinfacht wird im klinischen Alltag häufig nur zwischen ischämischer (ICM) und nicht-ischämischer (NICM) Herzerkrankung unterschieden. Darüber hinaus können auch gemischte Formen (GCM) vorkommen. In einer bevölkerungsbasierten australischen Studie mit 21.507 Herzinsuffizienzpatienten lag bei 42,5 % der Fälle eine ICM und bei 57,5 % eine NICM zugrunde (Teng et al., 2012).

Bei der ICM kann es sowohl infolge akuter Myokardischämien als auch im Rahmen chronischer Minderperfusion des Myokards im entsprechenden koronaren Versorgungsgebiet zu Funktionseinschränkungen bis hin zu dauerhaftem Untergang von Kardiomyozyten mit folgendem fibrotischem Umbau kommen. Der Verlust von funktionalem Myokard kann zu einer reduzierten systolischen Pumpfunktion mit konsekutiver Ausbildung einer Herzinsuffizienz führen. Unter der westlichen Bevölkerung wird eine ischämische Ursache in mehr als der Hälfte aller Fälle von Herzinsuffizienz als führende Ursache gefunden (Khatibzadeh et al., 2013).

Unter NICM werden zahlreiche heterogene Krankheitsbilder zusammengefasst. Die häufigste stellt die hypertensive Herzerkrankung dar. Dabei kommt es in Zusammenhang mit chronischer arterieller Hypertonie zu konzentrischer Myokardhypertrophie sowie Myokardfibrose durch vermehrte Einlagerung extrazellulärer Matrixproteine mit Zunahme der Steifigkeit des linksventrikulären Myokards (Humeres and Frangogiannis, 2019). In der Frühphase der hypertensiven Herzerkrankung führt dies zu einer isolierten diastolischen Dysfunktion mit Füllungsbehinderung und konsekutiv erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Drücken. Erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kommt es durch die chronisch erhöhte Wandspannung und dem Missverhältnis

zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot bei einem Teil der Fälle zu einer LV-Dilatation mit Ausbildung einer systolischen Dysfunktion. Die Relevanz der arteriellen Hypertonie für die Ausbildung einer Herzinsuffizienz lässt sich anhand der Ergebnisse aus der bedeutenden Framingham Heart Study verdeutlichen. Hier waren Blutdruckwerte über 160/90 mmHg mit einem doppelt so hohen Lebenszeitrisko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert wie Werte unter 140/90 mmHg (Lloyd-Jones et al., 2002). Da arterielle Hypertonie nicht nur eine eigenständige Ursache der Herzinsuffizienz, sondern auch einen gemeinsamen Risikofaktor für weitere Formen der Herzinsuffizienz darstellt (insbesondere der ischämischen Herzerkrankung), kommen häufig Mischformen vor und können eine eindeutige ätiologische Zuordnung erschweren.

Bei der valvulären Herzerkrankung führen hingegen primäre Herzklappendefekte zu Herzinsuffizienz. Von primären Herzklappendefekten spricht man, wenn strukturelle bzw. degenerative Veränderungen des Klappenapparats zu Klappenstenose und/oder -insuffizienz führen. Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz kommt es aufgrund des Regurgitationsvolumens zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Ab einer Regurgitationsfraktion von 0,5 ist dabei mit exzentrischer LV-Hypertrophie, myokardialer Dysfunktion und schließlich Herzinsuffizienz mit ungünstiger Prognose zu rechnen. Da der Defekt der Mitralklappe kausal der Dysfunktion des linken Ventrikels vorangeht und eine frühzeitige Sanierung des Klappendefekts das linksventrikuläre Remodeling verhindern bzw. umkehren kann, spielen bei der primären Mitralklappeninsuffizienz chirurgische oder interventionelle Klappeneingriffe die bedeutendste Rolle. Nach aktueller ESC-Leitlinie ist ein Klappeneingriff bei schwerer und symptomatischer primärer Mitralklappeninsuffizienz indiziert, sofern keine infauste Gesamtprognose vorliegt. Bei gegebener Operabilität und vertretbarem Risiko ist die operative Klappensanierung Methode der ersten Wahl, andernfalls kommt die perkutane Mitralklappenrekonstruktion in Frage. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz gelten ungeachtet der valvulären Ätiologie ergänzend die allgemeinen Empfehlungen zur medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (Vahanian et al., 2022). Abzugrenzen sind diese primären von sekundären Klappenventilen, bei denen die Klappenfehlfunktion nicht

durch strukturelle Veränderungen des Klappenapparats selber, sondern indirekt durch strukturelle bzw. geometrische Veränderungen der umliegenden Herzhöhlen bedingt sind. Häufigstes Beispiel ist dabei die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz bei LV-Dilatation mit konsekutiv erweitertem Mitralklappenannulus und folgend unvollständiger Koadaption der Mitralklappensegelränder.

Zu den nicht-ischämischen Herzerkrankungen gehört auch die Gruppe der Kardiomyopathien. Hierunter sind Krankheitsbilder zusammengefasst, die mit charakteristischen phänotypischen und/oder histopathologischen Veränderungen des Myokards einhergehen. Primäre Kardiomyopathien manifestieren sich ausschließlich oder führend am Herzmuskel. Bei einem Teil davon sind definierte Genmutationen bekannt, die zu unterschiedlichen Anteilen und in Wechselwirkung mit extrinsischen Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Hierzu zählen u.a. die hypertrophe obstruktive/nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM/HCM), die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und die Mitochondriopathien. Von diesen erblichen werden rein erworbene Formen der primären Kardiomyopathie abgegrenzt (u.a. Tachymyopathie, Stresskardiomyopathie, nutritive/toxische und inflammatorische/infektiöse Formen wie akute und chronische Myokarditis). Bei den sekundären Kardiomyopathien handelt es sich hingegen um Systemerkrankung, die fakultativ mit myokardialer Beteiligung einhergehen können (u.a. Amyloidose, Sarkoidose, Speichererkrankungen, Systemsklerose).

Die DCM ist definiert durch das Vorliegen einer links- oder biventrikulären Dilatation mit reduzierter systolischer Pumpfunktion, sofern eine ischämische Herzerkrankung oder hämodynamische Veränderungen im Rahmen angeborener oder erworbener struktureller Herzfehler als Ursache ausgeschlossen sind. Dabei wird die sekundäre DCM mit nachweisbarer Ursache (z.B. metabolisch, entzündlich, nutritiv-toxisch) von der primären bzw. idiopathischen DCM ohne erkennbare Ursache abgegrenzt. Es wird vermutet, dass in etwa 35 % der idiopathischen DCM eine genetische Ursache zugrunde liegt (Hershberger et al., 2013). Bei bestätigter genetischer Ursache mit

nachweisbarem Erbgang spricht man von familiärer DCM. Mit einer Inzidenz von 5-7 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr ist die DCM eine der häufigsten Formen der Herzinsuffizienz. Insbesondere für die DCM hat sich im Zuge der Etablierung der evidenzbasierten medikamentösen und Device-gestützten Herzinsuffizienztherapie eine erhebliche Prognoseverbesserung manifestiert. Speziell für die DCM ist die Bedeutung des „reverse cardiac remodeling“ (vgl. 1.2.4) für die Prognoseverbesserung in der Literatur gut belegt (Merlo et al., 2011).

Unter dem Begriff der Myokarditis sind Herzmuskelentzündungen infektiöser und nichtinfektiöser Ätiologie zusammengefasst (Tschope et al., 2021). Die klinische Präsentation einer Myokarditis ist sehr variabel und reicht von asymptomatischen Verläufen mit Spontanremission bis hin zu terminaler Herzinsuffizienz und Auftreten von malignen Arrhythmien und plötzlichem Herztod. Aufgrund häufig subklinischer Verläufe und dem Fehlen nichtinvasiver Diagnostika mit ausreichender Spezifität sind epidemiologische Zahlen unzuverlässig und eine sichere ätiologische Einordnung weiterhin eine Herausforderung. Viren sind die häufigsten Vertreter unter den Pathogenen einer infektiösen Myokarditis (führend HHV-6 und Parvovirus-B19) und stellen darüber hinaus auch die häufigste nachgewiesene Ursache aller Myokarditiden dar (Kindermann et al., 2008). Als Ursache einer nichtinfektiösen Myokarditis kommen sowohl eine Vielzahl primär kardialer Erkrankungen als auch Systemerkrankungen mit kardialer Manifestation in Frage. Zu den primär kardialen Erkrankungen gehören unter anderem die T-Zellvermittelte Riesenzellmyokarditis und die Eosinophile Myokarditis. Inflammatorische Systemerkrankungen mit möglicher kardialer Manifestation sind Kollagenosen wie Lupus erythematodes und Vaskulitiden wie die Granulomatose mit Polyangiitis.

Die toxische Kardiomyopathie manifestiert sich phänotypisch zumeist als sekundäre DCM und kann durch zahlreiche Noxen verursacht werden. Zu den klinisch relevantesten gehören die äthyltoxische und die medikamentös-toxische Kardiomyopathie. Nach Schätzungen macht die äthyltoxische Kardiomyopathie 4 bis 40 % aller Herzinsuffizienzen aus (Guzzo-Merello et al., 2014) und betrifft in ca. 90 % der Fälle Männer. Mehrheitlich geht bei Patienten mit manifester

äthyltoxischer Kardiomyopathie eine tägliche Ethanolaufnahme von mindestens 80 g über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren voraus. Unter der Vielzahl an Medikamenten mit potentiell kardiotoxischer Nebenwirkung sind insbesondere Anthrazykline (z.B. Doxorubicin) und HER-2-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Trastuzumab) von Bedeutung. Anthrazykline vermitteln dabei dosisabhängig myokardschädigende Wirkungen über die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, DNA-Schäden mit Induktion von Apoptose sowie Störung der Proteinsynthese (Tan et al., 2015). Im Gegensatz zu Anthrazyklinen führen HER-2-Rezeptor-Antagonisten dosisunabhängig überwiegend zu reversibler myokardialer Dysfunktion mit asymptomatischer LVEF-Reduktion und günstiger Prognose (Eiger et al., 2020).

Tachymyopathie (auch Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie genannt) ist eine Form der Kardiomyopathie, die infolge von anhaltenden Rhythmusstörungen mit tachykarder Kammerfrequenz auftritt und sich als sekundäre DCM mit folgender Herzinsuffizienz manifestieren kann. Für die Diagnose muss zum einen der Nachweis einer Rhythmusstörung mit anhaltend tachykarder Kammerfrequenz sowie eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion nachgewiesen werden. Bei der Verdachtsdiagnose ist zunächst häufig schwierig zu unterscheiden, ob die Rhythmusstörung kausal der DCM zugrunde liegt oder als Ausdruck einer Herzerkrankung anderer Ätiologie auftritt. Die zumeist reversiblen strukturellen Veränderungen mit Erholung der systolischen Pumpfunktion unter Frequenz- oder Rhythmuskontrolle sichern in diesen Fällen oftmals die Diagnose (Gopinathannair et al., 2015). Die pathophysiologischen Vorgänge, die im Rahmen der anhaltenden Kammertachykardie zu Myokarddysfunktion führen, sind bislang nur unvollständig verstanden. Bei einigen Formen wie der Tachymyopathie bei Vorhofflimmern lassen sich typische histopathologische Charakteristika finden (Mueller et al., 2017). Untersuchungen am Tiermodell legen nahe, dass die Entleerung von Energiespeichern mit Mangel an intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP) zu Störungen energieaufwändiger Prozesse wie der Natrium-Kalium-ATPase führen (Spinale et al., 1994). Weiterhin scheint eine

gestörte Calciumkanal-Aktivität sowie ein gestörter Calcium-Transport im sarkoplasmatischen Retikulum eine Rolle zu spielen (O'Brien et al., 1990).

1.1.4 Epidemiologie

In Europa liegt die jährliche Inzidenz der Herzinsuffizienz unter der erwachsenen Bevölkerung bei 5/1.000 Einwohnern mit einer Prävalenz von 1-2 % (Brouwers et al., 2013, Conrad et al., 2018). Mit einer Prävalenz von unter 1 % bei den unter 55-jährigen und über 10 % bei den über 70-jährigen liegt eine deutliche Altersabhängigkeit vor (van Riet et al., 2016). Dabei entfallen etwa 60 % auf HFrEF, 24 % auf HFmrEF und 16 % auf HFpEF (Chioncel et al., 2017). Etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen sind weiblich (Meyer et al., 2015).

1.1.5 Mortalität

Trotz Verbesserung der Lebenserwartung durch effektive medikamentöse und apparative Therapien, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Herzinsuffizienzpatienten weiterhin bei nur 67 % (Tsao et al., 2018). Bei Frauen fällt die Lebenserwartung leicht besser aus, obwohl Frauen seltener stadiengerechte evidenzbasierte Therapie erhalten (Motiejunaite et al., 2020). Insgesamt ist die Prognose bei Vorliegen einer HFmrEF günstiger im Vergleich zur HFrEF (Chioncel et al., 2017). Darüber hinaus sind jedoch insbesondere LVEF-Änderungen mit relevantem Einfluss auf die Prognose behaftet. So ist die Mortalität bei Patientin, die aufgrund einer Verschlechterung der LVEF die Kategorie von HFmrEF nach HFrEF wechseln deutlich schlechter als bei Patientin, die in der HFrEF-Kategorie stabil bleiben (Dunlay et al., 2012, Lupon et al., 2018). Bei insgesamt kontroverser Studienlage ist nach Ergebnissen einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2013 mit knapp 40.000 eingeschlossenen Patienten aus 30 Studien für die HFpEF von einer höheren Mortalität im Vergleich zur HFrEF auszugehen (Pocock et al., 2013).

1.1.6 Pharmakotherapie

An vorderster Stelle der therapeutischen Maßnahmen steht bei der HFREF die medikamentöse Therapie. Ziele sind dabei die Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit, der kardiovaskulär bedingten Rehospitalisierung sowie Verbesserung der herzinsuffizienzassoziierten Symptome (Anker et al., 2016). Für Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACEI), Betablocker sowie Mineralokortikoid-/Aldosteron-Rezeptorantagonisten (MRA) sind diese Endpunkte in randomisierten Studien jeweils belegt und die Kombinationstherapie aus den drei Substanzklassen bildet die empfohlene Standardtherapie für die HFREF (Klasse I, Grad A) (Crespo-Leiro et al., 2016, Gayat et al., 2018). Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für ACEI können stattdessen auch Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) eingesetzt werden. Mit Einführung der „sodium dependent glucose co-transporter 2-Hemmer (SGLT-2-I) sowie Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) haben sich in den letzten Jahren erstmals seit der oben genannten Standardtherapie zwei neue prognoseverbessernde Substanzklassen etabliert. Unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren konnte eine relevante Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit sowie Vermeidung einer Herzinsuffizienzverschlechterung nachgewiesen werden und diese werden unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 als zusätzliche Komponente der Herzinsuffizienztherapie empfohlen (Klasse I, Grad A) (Zannad et al., 2020).

1.1.7 Kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) gehört zu den nicht-medikamentösen, device-basierten Herzinsuffizienztherapien und kommt bei ausgewählten Patienten ergänzend zum Einsatz. Dabei wird eine asynchrone Ventrikelkontraktion (im Rahmen eines kompletten Schenkelblocks oder bei isoliert rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation) durch gleichzeitige biventrikuläre Stimulation über eine rechts- und linksventrikuläre Schrittmacherelektrode synchronisiert. Durch die Ergonomisierung der

linksventrikulären Pumpfunktion kann es zu einer Teil- oder Vollremission einer reduzierten systolischen Funktion kommen. Bei vorliegender Evidenz hinsichtlich einer gebesserten Symptomkontrolle sowie Reduktion von Morbidität und Mortalität besteht dabei für symptomatische Patienten im Sinusrhythmus mit fortbestehender LVEF $\leq 35\%$ unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie und QRS-Breite ≥ 150 ms mit Linksschenkelblockmorphologie eine klare Therapieempfehlung (Klasse I, Grad A) (McDonagh et al., 2022, Cleland et al., 2013). Bei Vorliegen einer nicht-Linksschenkelblockmorphologie mit QRS ≥ 150 ms oder Linksschenkelblockmorphologie mit QRS 130-149 ms sollte eine CRT-Therapie erwogen werden (McDonagh et al., 2022, Woods et al., 2015). Weiterhin besteht für alle HFrEF-Patienten mit Schrittmacherabhängigkeit (z.B. bei höhergradigem AV-Block) unabhängig von Symptomatik, QRS-Dauer oder Vorliegen eines Sinusrhythmus die Indikation zur CRT (McDonagh et al., 2022, Curtis et al., 2016).

1.1.8 Besonderheiten HFmrEF

Die meisten Herzinsuffizienzstudien wurden an Patienten mit hochgradig reduzierter LVEF durchgeführt. Daten aus randomisierten Studien zur Medikamentenwirksamkeit im Hinblick auf LVEF-Änderungen und klinische Endpunkte sind folglich für die Subgruppe der HFmrEF spärlich. Eine aus der PARAGON-HF- und PARADIGM-HF-Studie abgeleitete Metaanalyse für die Subgruppe der HFmrEF-Patienten zeigte zumindest einen Vorteil für Sacubitril/Valsartan gegenüber ARB/ACEI bezüglich herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung (Solomon et al., 2020). Aufgrund der fehlenden Evidenz aus randomisierten Studien sind die Leitlinienempfehlungen aktuell zurückhaltend. Nach aktueller ESC-Empfehlung kann eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei HFmrEF erwogen werden (Klasse IIb, Grad A) (McDonagh et al., 2022).

1.2 Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor

1.2.1 Zulassung und Indikation

Der Kombinationswirkstoff Sacubitril/Valsartan (Sac/Val) ist seit Juli 2015 in den USA und seit November 2015 in Europa als erster Vertreter der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) unter dem Handelsnamen Entresto® zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und NYHA-Stadium II-IV zugelassen und wird durch Novartis vermarktet. Grundlage für die Zulassung durch die Food and Drug Administration bzw. die Europäische Arzneimittelagentur sind die Ergebnisse der durch Novartis finanzierten Phase-III-Zulassungsstudie PARADIGM-HF (vgl. 1.2.2). Den Studienergebnissen folgend, wird in den ESC-Leitlinien von 2021 bei chronisch stabiler HFrEF mit LVEF $\leq 35\%$ und Symptompersistenz unter Ausschöpfung der Therapie mit ACEI (bzw. ARB), Betablocker und MRA die Umstellung von ACEI auf ARNI empfohlen (Klasse I, Grad B) (McDonagh et al., 2022). Auch die Neueinstellung auf ARNI (ohne vorangehender ACEI/ARB-Therapie) wird als sicher bewertet und kann als Alternative zu ACEI erwogen werden (Klasse IIb, Grad B) (McDonagh et al., 2022). Für die Neueinstellung auf Sac/Val nach Stabilisierung einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz konnte im Vergleich zu Enalapril eine signifikant größere Reduktion der Serum-NT-proBNP-Konzentration gezeigt werden, während kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Hyperkaliämie, Nierenfunktionsverschlechterung und symptomatischer Hypotonie vorlag (Velazquez et al., 2019). Entsprechend kann eine Umstellung bzw. Neueinstellung auf Sac/Val auch nach Stabilisierung einer akut dekompensierten und stationär behandlungspflichtigen Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinie 2021 erwogen werden (McDonagh et al., 2022).

1.2.2 PARADIGM-HF-Studie

In der randomisierten Doppelblindstudie PARADIGM-HF untersuchten McMurray et al. unter Einschluss von 8.442 Patienten den Unterschied zwischen Sac/Val und Enalapril hinsichtlich des zusammengesetzten primären Endpunktes aus Tod kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung. Die Studie wurde aufgrund Erfüllung vordefinierter Kriterien bei Überlegenheit von Sac/Val vorzeitig beendet. Im Vergleich mit Enalapril wurde für Sac/Val eine signifikant größere Reduktion der kardiovaskulären (und darüber hinaus jeglicher) Mortalität, der herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisierung sowie der herzinsuffizienzbedingten Beschwerden gezeigt. Weiterhin traten unter Sac/Val seltener schwere Nebenwirkungen als Abbruchkriterium in Erscheinung (McMurray et al., 2014). Als Kritikpunkt wurde insbesondere die gewählte Enalapril-Dosis diskutiert, da in der Studie mit 20 mg/Tag nur die Hälfte der Höchstdosis gewählt wurde. Die Autoren begründen die gewählte Dosis mit der in früheren prospektiven Studien nachgewiesenen signifikanten Verbesserung bezüglich der klinischen Endpunkte unter dieser Dosis verglichen mit Placebo sowie fehlendem Nachweis einer Überlegenheit einer höheren Dosis. Allerdings liegen zwischenzeitlich Daten vor, die einen Vorteil der Höchstdosis bezüglich des Endpunktes herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung nahelegen (Bernardez-Pereira et al., 2018).

1.2.3 Pharmakologie

Der Kombinationswirkstoff Sac/Val ist ein kristallisiertes Molekül bestehend aus jeweils 6 Molekülen Sacubitril und Valsartan als wirksame Bestandteile sowie einem Komplex aus Natrium-Ionen und Wassermolekülen, welche dem Molekül über Wasserstoffbrücken Stabilität verleihen (Feng et al., 2012). Valsartan als Vertreter der ARB blockiert den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1. Auf der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt dies eine Tonussenkung und somit eine Vasodilatation. Darüber hinaus führt die Blockade des Rezeptors in der Nebennierenrinde zu einer verminderten Aldosteronsekretion und damit über die vermehrte Natriumexkretion über die Nieren zu einer Reduktion der extrazellulären

Flüssigkeit. Sacubitril bzw. dessen aktive Form Sacubitrilat hemmt das Enzym Neprilysin, welches für die Degradierung vasoaktiver Substanzen wie natriuretischen Peptiden, Bradykinin und Adrenomedullin verantwortlich ist. Durch den folgenden Anstieg der Serum-Konzentrationen dieser Substanzen entfaltet Sacubitril seinen vasodilatativen und natriuretischen Effekt. Der dadurch erwarteten Blutdrucksenkung wird jedoch teilweise dadurch entgegengewirkt, dass Neprilysin neben Vasodilatoren auch das vasokonstriktive Angiotensin II abbaut und dieses bei Neprilysin-Hemmung folgend vermehrt anfällt. Die naheliegende Kombination aus einem Neprilysin-Inhibitor mit einem Hemmstoff der Angiotensin-Achse (ACE-Hemmer oder ARB) konnte wiederum in Studien eine suffiziente Blutdrucksenkung demonstrieren. Das Angiotensin-Converting-Enzym katalysiert neben der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II auch den Abbau von Bradikinin. Aufgrund der Hemmung von gleich zwei bradikininabbauenden Enzymen treten unter der Kombination aus ACE- und Neprilysin-Inhibitor aufgrund des erhöhten Bradikininspiegels überproportional häufig Angioödeme auf. Da ARB im Gegensatz zu ACEI nur die Bindung des Angiotensin II an den Zielrezeptor und nicht den Abbau vasoaktiver Substanzen hemmen, treten Angioödeme unter der Kombination aus ARB und Neprilysin-Inhibitor nicht vermehrt auf. Sacubitril und dessen aktive Form werden ohne weitere Metabolisierung überwiegend (52 – 68 %) über den Harn und Valsartan zum größten Teil (86 %) nach teilweiser Metabolisierung durch hepatische Enzyme über die Galle ausgeschieden. Abhängig vom Grad der Einschränkung ergeben sich bei Niereninsuffizienz entsprechend erhöhte Sacubitril-Serumkonzentrationen, während Leberfunktionseinschränkungen sowohl mit erhöhten Sacubitril- als auch Valsartan-Spiegeln einhergehen (Gu et al., 2010, Velazquez et al., 2019, Monge et al., 2013). Der Pharmakokinetik liegt keine geschlechts- aber eine Altersabhängigkeit zugrunde, jedoch ohne Notwendigkeit einer altersabhängigen Dosisanpassung (Gan et al., 2016).

1.2.4 (Reverse) Cardiac remodeling

„Cardiac remodeling“ beschreibt die strukturellen und funktionellen Veränderungen am Herzen, die infolge hämodynamischer Belastung (Druck-

/Volumenbelastung), neurohumeraler Aktivierung (z.B. Angiotensin II) oder direkter myokardialer Schädigung (z.B. Ischämie) entstehen und wesentlich an der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz beteiligt sind. Bildmorphologisch können diese unter anderem in Änderungen der Volumina der Herzhöhlen, der Wanddicke sowie der systolischen und diastolischen Funktion erfasst werden. Die Veränderungen stellen zwar teilweise Kompensationsmechanismen auf geänderte hämodynamische Bedingungen dar, können aber längerfristig zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen und sind mit einer Verschlechterung des kardiovaskulären Outcomes assoziiert (Cohn et al., 2000). Unter dem Begriff „reverse cardiac remodeling“ versteht man die (teilweise) Rückbildung dieser strukturellen Veränderungen unter Reduktion der pathogenen Stimuli und/oder unter Herzinsuffizienztherapie. Der Prozess des „reverse cardiac remodeling“ geht mit einer gesteigerten Lebenserwartung sowie Verbesserung der herzinsuffizienzbedingten Symptome einher und ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. So konnten Januzzi et al. nachweisen, dass eine Reduktion des NT-proBNP (vgl. 1.2.5) unter Therapie mit Sac/Val mit einer Verbesserung der LVEF sowie einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens korreliert (Januzzi et al., 2019).

1.2.5 Biomarker

Das Peptidhormon proBNP wird vorwiegend von ventrikulären Kardiomyozyten synthetisiert und bei Zunahme der intraventrikulären Wandspannung vermehrt sezerniert. Nach Sekretion wird der funktionslose N-terminale Peptidanteil (NT-proBNP) vom biologisch wirksamen BNP abgespalten (Sawada et al., 1997). Sacubitril hemmt als Neprilysin-Inhibitor den Abbau von BNP mit folgendem Anstieg der BNP-Serumkonzentration, wohingegen NT-proBNP nicht durch Neprilysin abgebaut wird. Aus diesem Grund wird das NT-proBNP als Parameter der Herzbelastung unter Therapie mit Sac/Val dem BNP vorgezogen. Interessanterweise konnte jedoch gezeigt werden, dass auch das BNP trotz dieser Zusammenhänge seine Wertigkeit als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse in ähnlicher Weise wie das NT-proBNP beibehält. Dem verminderten Abbau von BNP unter Therapie mit Sac/Val steht hierbei die therapiebedingte

kardiale Entlastung mit folgend verminderter Sekretion von proBNP gegenüber (Myhre et al., 2019). Nach einer post hoc Analyse aus der PARADIGM-HF-Studie gelang unter Sac/Val im Vergleich zu Enalapril doppelt so häufig die Reduktion des NT-proBNP auf unter 1.000 pg/ml, wobei dieser Zusammenhang mit einer Halbierung der Wahrscheinlichkeit eines Eintretens des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung) einherging (Zile et al., 2016). In ähnlicher Weise konnten auch für das hochsensitive Troponin-T als myokardialen Nekroseparameter unter Sac/Val im Vergleich zu Enalapril signifikant niedrigere Serumspiegel nachgewiesen werden (Jhund et al., 2014).

1.2.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In der PARADIGM-HF-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit HFrEF unter Therapie mit Sac/Val im Vergleich zu Enalapril signifikant seltener Nierenversagen (Serum-Kreatinin $\geq 2,5$ mg/dl), Hyperkaliämie oder Reizhusten auftraten. Angioödeme traten im Sac/Val-Arm nicht signifikant häufiger auf und in keinem der Fälle waren die Atemwege mitbetroffen (McMurray et al., 2014, Damman et al., 2015). Symptomatische arterielle Hypotonie kam hingegen unter Sac/Val häufiger vor als unter Enalapril, ohne dabei jedoch dem klinischen und prognostischen Benefit entgegenzutreten (Vardeny et al., 2018). Die Ergebnisse müssen allerdings unter der Einschränkung betrachtet werden, dass im Rahmen der Run-In-Phase bereits alle Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Präparate ausgeschlossen wurden (McMurray et al., 2014).

1.3 Rationale und Ziele der Studie

Während in randomisiert-kontrollierten Studien der Mehrwehrt von Sac/Val bei symptomatischen Patienten mit systolischer Linksherzinsuffizienz hinsichtlich klinischer Endpunkte gut belegt ist, stellt sich im klinischen Alltag weiterhin die Frage, bei welchen Subgruppen des heterogenen Patientenkollektivs unter Therapie mit Sac/Val mit einer Verbesserung der LVEF zu rechnen ist. Ein frühzeitiges Erkennen von Patientin mit abzusehend ungünstigem LVEF-Verlauf könnte dabei helfen, auch bei diesen Patienten durch engmaschiges Patientenmanagement einschließlich Ausschöpfung konservativer Maßnahmen und Evaluation apparativer und Device-gestützter Maßnahmen einem ungünstigen klinischen Verlauf frühzeitig entgegenzuwirken. Im klinischen Routinebetrieb ist die echokardiographisch erhobene LVEF ein wesentlicher Maßstab des Verlaufs einer Herzinsuffizienz bzw. des Ansprechens auf therapeutische Maßnahmen. Mit dem Ziel der Identifikation von Prädiktoren der LVEF-Entwicklung wurden im Rahmen dieser Dissertation bei Patienten mit systolischer Linksherzinsuffizienz unter Therapie mit Sac/Val LVEF-Änderungen im zeitlichen Verlauf beobachtet und hinsichtlich eines Zusammenhangs mit bestimmten Patienteneigenschaften untersucht. Dabei wurde die ätiologische Zuordnung über ihre Bedeutung als eigenständiger Prädiktor hinaus zusätzlich auch als übergeordnetes Kriterium für die Auswertung der weiteren Prädiktoren herangezogen. Ferner soll die Hypothese, dass die absolute LVEF-Änderung eine Verbesserung bei hoher Ausgangs-LVEF unterschätzt, überprüft und mit der relativen LVEF-Änderung ein alternativer Zielparameter verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Erreichung einer ausreichend hohen Fallzahl in einem zeitlich und klinisch gut charakterisiertem Nachverfolgungszeitraum wurde für die Untersuchung ein retrospektives Längsschnittstudiendesign gewählt. Der Durchführung entsprechend dem folgenden Studienablauf wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen im Vorfeld zugestimmt (Projektnummer 336/2022BO2). Über eine Datenbankabfrage der digitalen Patientenkurve „MEONA“ wurden alle Patienten identifiziert, die seit der Markteinführung am Universitätsklinikum Tübingen mit Sac/Val behandelt wurden. Der Studieneinschluss erfolgt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Sac/Val. Dieser wurde jeweils ermittelt und die Patienten wurden chronologisch nach Therapiebeginn tabellarisch und in anonymisierter Form erfasst. Wie im graphischen Studiendesign dargestellt, wurde die LVEF sowie weitere relevante klinische und laborchemische Parameter für den Zeitpunkt des Therapiebeginns (Baseline) sowie zu einem Follow-Up-Zeitpunkt möglichst 12 Monate nach Therapiebeginn erfasst (siehe Abbildung 1). Die Informationen zu den beiden Zeitpunkten wurden dabei sowohl im Rahmen ambulanter oder stationärer Aufenthalte *in domo* aus dem digitalen Informationsverarbeitungssystem des Universitätsklinikums Tübingens, als auch aus digitalisierten Unterlagen externer Behandler gewonnen. Ein schriftliches Einverständnis zur anonymisierten Datenverarbeitung aller eingeschlossenen Patientin liegt vor.

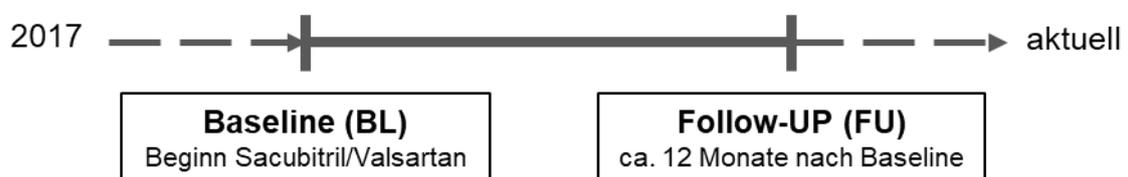


Abbildung 1. Zeitachse des retrospektiven Studiendesigns. Dargestellt ist der Beobachtungszeitraum zwischen Beginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan (Baseline) und Follow-Up nach ca. 12 Monaten.

2.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Es wurden 490 konsekutive Patienten mit systolischer Linksherzinsuffizienz tabellarisch erfasst. Entsprechend der Ätiologie werden die Patienten der „ischämischen“ (ICM), „nicht-ischämischen“ (NICM) sowie der „gemischt ischämischen/nicht-ischämischen“ (GCM) Herzerkrankung zugeordnet. Mit Ausnahme der Analyse nach dezidierter Ätiologie (vgl. 3.4) werden für die weiteren Auswertungen alle Patienten mit nicht-ischämischer Komponente der Herzinsuffizienz (also NICM und GCM) als GNICM zusammengefasst und mit der ICM verglichen. Aufgrund der nachfolgenden Ausschlusskriterien wurden 186 Patienten ausgenommen, sodass N = 304 Patienten für die weitere Auswertung eingeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 2). Ausgeschlossen wurden Fälle mit unbekanntem BL-Zeitpunkt, Fälle mit fehlendem FU ≥ 1 Monat nach BL, Fälle mit unbekannter/uneindeutiger LVEF zum BL oder FU, Fälle mit normaler BL-LVEF (LVEF ≥ 55 %) sowie Fälle mit Vorliegen eines mechanischen Herzunterstützungssystems (LVAD) zum BL-Zeitpunkt. Fälle mit Therapieabbruch wurden nur eingeschlossen, sofern ein FU ≥ 1 Monat nach BL unter bestehender Sac/Val-Therapie erfasst werden konnte.

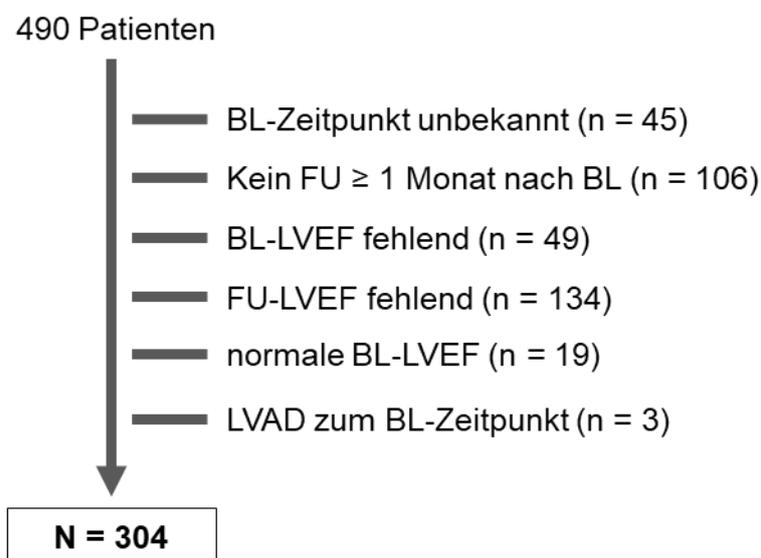


Abbildung 2. Ausschlusskriterien und Fallzahl N. Darstellung der Ausschlusskriterien und der jeweiligen absoluten Häufigkeit, wobei sich diese teilweise überschneiden. Fehlende Ermittlung der LVEF bei FU und fehlendes FU später als einen Monat nach BL sind die häufigsten Gründe für einen Studienausschluss. BL = Baseline, FU = Follow-Up, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVAD = left ventricular assist device.

2.3 Zielparameter LVEF

Aufgrund der bei jedem Klinikaufenthalt bzw. jeder ambulanten Vorstellung eines Herzinsuffizienzpatienten vorliegenden echokardiographischen Diagnostik wurde die echokardiographisch erfasste LVEF als Zielparameter zur Beurteilung des Verlaufs der Herzinsuffizienz herangezogen. Weiterhin bietet die LVEF als quantitativer Parameter eine gute Objektivität und Vergleichbarkeit. Die LVEF ist definiert als prozentualer Anteil des Volumens im linken Ventrikel am Ende der Diastole (EDV), der während der Systole in den Systemkreislauf ausgeworfen wird. Das endsystolische Volumen (ESV) verbleibt am Ende der Systole im linken Ventrikel. Die LVEF errechnet sich somit als Differenz aus EDV und ESV im Verhältnis zur EDV nach der Formel: $LVEF (\% \text{-Pkt.}) = (EDV - ESV) / EDV \times 100$. Die am besten validierte und in den Leitlinien empfohlene Methode zur echokardiographischen Messung der LVEF ist die biplane Methode nach Simpson (Lang et al., 2015, Schiller et al., 1989). Hierbei wird im echokardiographischen 2D-Bild jeweils im apikalen Vier- und Zweikammerblick die enddiastolische und endsystolische Ventrikelinnenfläche gemessen und die entsprechenden Ventrikelvolumina daraus berechnet. Nach obenstehender Formel lässt sich aus diesen die LVEF berechnen. Sofern sowohl beim BL- als auch FU-Zeitpunkt quantitativ erhobene LVEF-Werte in Prozentpunkten (biplan nach Simpson) in den digitalen Befunden vorlagen, wurden diese jeweils verwendet. Bei Fehlen einer quantitativen LVEF in den schriftlichen Befunden zum BL- und/oder FU-Zeitpunkt wurden diese für beide Zeitpunkte retrospektiv ebenfalls biplan nach Simpson in der digital gespeicherten DICOM-Datei ausgewertet.

Zur Beurteilung des LVEF-Verlaufs wurden zwei Parameter berechnet:

- Abs. Δ -LVEF (absolute LVEF-Änderung)
Differenz zwischen FU-LVEF und BL-LVEF in Prozentpunkten mit positiven Werten bei Verbesserung und negativen Werten bei Verschlechterung der LVEF. Wir definieren dabei eine absolute LVEF-Änderung von mindestens 5 %-Punkten als klinisch relevant.

- Rel. Δ -LVEF (relative LVEF-Änderung)
Dabei wird die LVEF-Änderung als prozentualer Anteil der maximal möglichen Änderung berechnet. Bei Verbesserung als Anteil der maximal möglichen Verbesserung und bei Verschlechterung als Anteil der maximal möglichen Verschlechterung. Zur Bestimmung der maximal möglichen Änderung wird eine maximale LVEF von 55 %-Punkten und eine minimale LVEF von 10 %-Punkten angenommen und davon die Differenz zur BL-LVEF berechnet. Die jeweilige absolute LVEF-Änderung wird im Verhältnis zu dieser maximal möglichen Änderung in Prozent angegeben und weist bei Verbesserung ein positives und bei Verschlechterung ein negatives Vorzeichen auf.

2.4 Statistik

Die Rohdaten wurden in Excel (Microsoft Office Professional Plus 2019) tabellarisch erfasst und sämtliche statistischen Auswertungen mit der Software IBM SPSS Statistics Version 28.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Zielgrößen (BL-LVEF, FU-LVEF, Δ -LVEF) stellen sich in unserer Erhebung jeweils als nicht-normalverteilt dar. Kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen wurden mit Angabe des Medians und des Interquartilsabstands (IQR) dargestellt.

Die Signifikanztestung der Ergebnisse für abhängige Stichproben erfolgt mittels Wilcoxon-Tests. Bei Vergleich von Merkmalsausprägungen zwischen zwei Gruppen kommt der Mann-Whitney-U-Test bzw. zwischen mehreren Gruppen der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Bei Häufigkeitsverteilungen von kategorialen Variablen findet der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Ergebnisse mit einem P-Wert $< 0,05$ wurden dabei als signifikant definiert.

Für Korrelationsanalysen verwenden wir bei Vorliegen linearer Zusammenhänge die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson (zweiseitige Signifikanztestung; r/z-Transformation nach Fisher).

In einem linearen Regressionsmodell werden die einzelnen Prädiktoren auf ihre wechselseitige Abhängigkeit und ihren Vorhersagewert für die LVEF-Änderung untersucht. Die Varianzaufklärung des Modells wird dabei mittels multiplen Korrelationskoeffizienten R bzw. Determinationskoeffizienten R^2 bewertet. Für die einzelnen Parameter wird der Regressionskoeffizient B mit 95%-Konfidenzintervall und der standardisierte Koeffizient $Beta$ berechnet. Mit Ausnahme von statistischen Ausreißern sind alle Voraussetzungen der linearen Regression erfüllt, wobei die Bedeutung der statistischen Ausreißer in unserem Regressionsmodell unter 4.12 weiter diskutiert wird.

3 Ergebnisse

3.1 Die relative LVEF-Änderung erlaubt gegenüber der absoluten LVEF-Änderung eine objektivere Vergleichbarkeit des LVEF-Verlaufs über das gesamte Spektrum der Ausgangs-LVEF

Im Rahmen dieser Arbeit soll erstmalig die relative LVEF-Änderung als alternativer Zielparameter zur absoluten LVEF-Änderung mit dem Ziel der Vermeidung einer verzerrten Bewertung des LVEF-Verlaufs bei BL-LVEF im oberen oder unteren Grenzbereich evaluiert werden. Die relative LVEF-Änderung beschreibt dabei die LVEF-Entwicklung als prozentualen Anteil der maximal möglichen Verbesserung bzw. Verschlechterung. Im Gegensatz zur absoluten LVEF-Änderung als Differenz zwischen FU- und BL-LVEF verhält sich dieser Wert unabhängig von der Ausgangs-LVEF konstant und ist daher insbesondere bei Vergleich zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Ausgangs-LVEF der absoluten LVEF-Änderung überlegen.

3.1.1 Vergleich der absoluten und relativen LVEF-Änderung in der transthorakalen Echokardiographie

In Abbildung 3 sind die absoluten LVEF-Änderungen [%-Punkte] des Gesamtkollektivs gegen die jeweilige BL-LVEF aufgetragen. Hier ergibt sich die größtmögliche absolute LVEF-Änderung aus der Differenz der maximal bzw. minimal möglichen LVEF (hier definitionsgemäß 55 bzw. 10 %-Punkte) und der BL-LVEF. Aus diesem Zusammenhang heraus erklären sich die in Abbildung 3 als absteigende Gerade gekennzeichneten Höchstwerte der absoluten LVEF-Verbesserung in Abhängigkeit von der BL-LVEF. Hier wird deutlich, dass bei Fällen mit geringer BL-LVEF eine große absolute LVEF-Zunahme und bei hoher BL-LVEF nur eine geringere möglich ist.

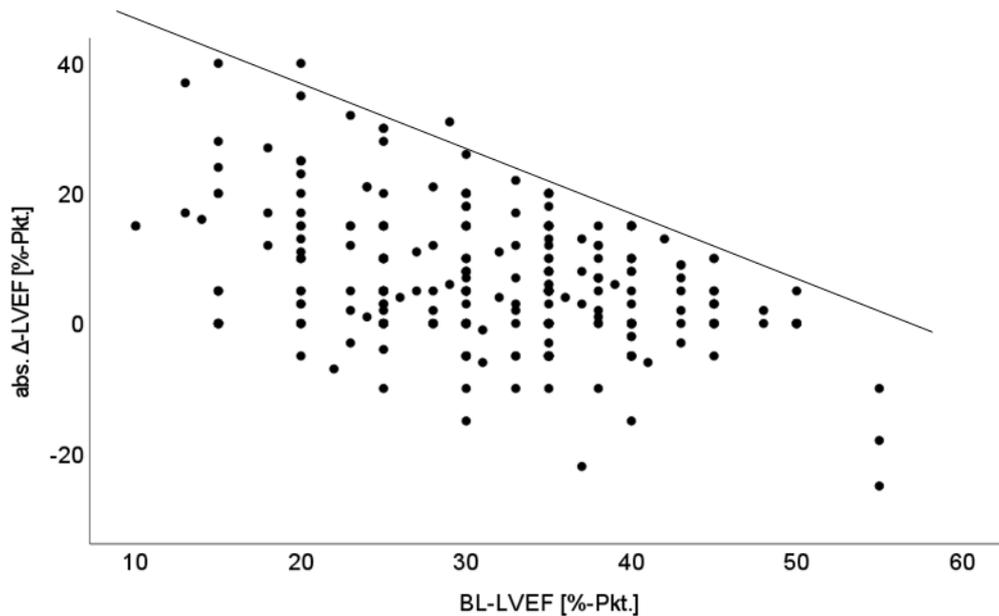


Abbildung 3. Verteilung der absoluten LVEF-Änderung nach BL-LVEF. Streudiagramm mit Darstellung der Verteilung der absoluten LVEF-Änderungen über der zugehörigen BL-LVEF. Die Gerade markiert die für die jeweilige BL-LVEF maximal mögliche absolute LVEF-Verbesserung. Je höher die BL-LVEF, desto geringer die maximal mögliche absolute LVEF-Änderung. BL = Baseline, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, abs. = absolut, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte.

Die relativen LVEF-Änderungen [%] hingegen stellen sich über die Breite der BL-LVEF homogen verteilt dar (siehe Abbildung 4). Das bedeutet, dass auch bei hoher Ausgangs-LVEF eine hohe relative LVEF-Verbesserung erreicht werden kann. Die Unterschätzung der LVEF-Verbesserung bei hoher BL-LVEF kann somit anhand der relativen LVEF-Änderung korrigiert werden. In gleicher Weise wird für niedrige BL-LVEF eine LVEF-Verschlechterung anhand der absoluten LVEF-Änderung unterschätzt und kann ebenfalls durch die relative LVEF-Änderung korrigiert werden. Für BL-LVEF-Werte im mittleren Spektrum hingegen spielt die Unterscheidung zwischen absoluter und relativer LVEF-Änderung keine nennenswerte Rolle.

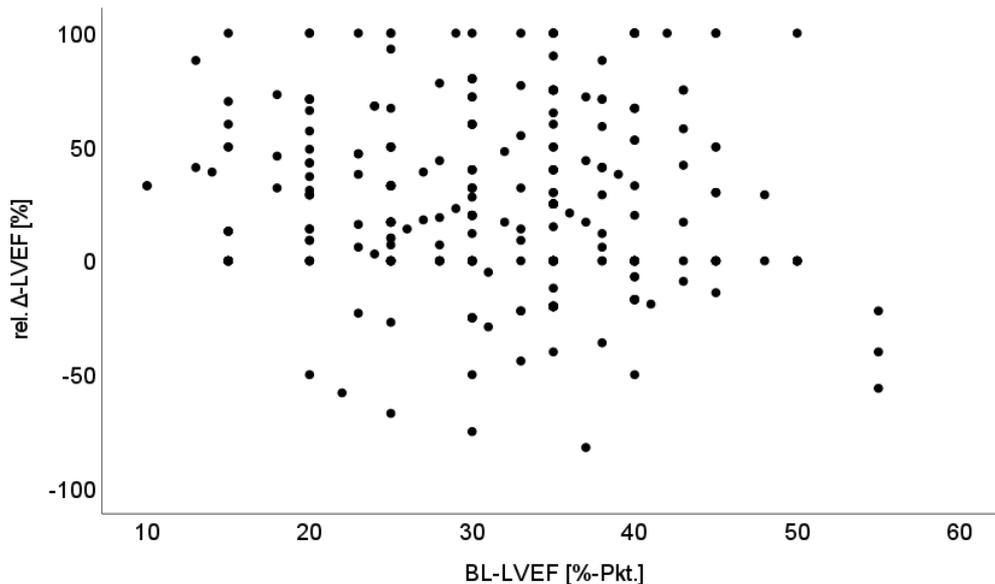


Abbildung 4. Verteilung der relativen LVEF-Änderung nach BL-LVEF. Streudiagramm mit Darstellung der Verteilung der relativen LVEF-Änderungen über der zugehörigen BL-LVEF. Die maximal mögliche relative LVEF-Änderung (100%) kann unabhängig von der BL-LVEF erreicht werden. BL = Baseline, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, rel. = relativ, Δ -LVEF = LVEF-Änderung.

3.1.2 Korrelation zwischen absoluter/relativer LVEF-Änderung und BL-LVEF

Während zwischen der BL-LVEF und der absoluten LVEF-Änderung eine signifikante moderate negative Korrelation innerhalb der gesamten Patientenkohorte besteht [BL-LVEF(%-Pkt.)/abs. Δ -LVEF(%-Pkt.); Pearson's $r = -0,370$; $p < 0,001$], gibt es zwischen BL-LVEF und relativer LVEF-Änderung keinen Zusammenhang [BL-LVEF(%-Pkt.)/rel. Δ -LVEF(%); Pearson's $r = -0,090$; $p = 0,119$]. Das Ergebnis bestätigt, dass eine große Ausgangs-LVEF eine geringe absolute LVEF-Zunahme erwarten lässt, während dies nicht mit einem Unterschied in der relativen LVEF-Änderung einhergeht. Zusammenfassend wird aufgrund des geschilderten methodischen Bias die LVEF-Änderung bei Betrachtung der absoluten LVEF-Änderung verzerrt und bei hoher Ausgangs-LVEF eine Verbesserung unterschätzt bzw. abgewertet. Die Bestimmung der relativen LVEF-Änderung kann somit insbesondere bei Vergleich von Gruppen mit ausgeprägtem Unterschied der Ausgangs-LVEF sinnvoll sein.

3.2 Baselinecharakteristika

In unserer vorliegenden klinischen Studie untersuchten wir N=304 konsekutive Patienten mit einer systolischen linksventrikulären Funktionsstörung und Beginn einer pharmakologischen Herzinsuffizienztherapie mittels ARNI. Hierbei zeigte sich eine typische Patientenkohorte mit zugrundeliegender rein ischämischer (ICM, N=107, 35,2 %) oder rein nicht-ischämischer Herzerkrankung (NICM, N=134, 44,1 %), gemischte Formen (GCM) zeigen sich bei N=63, 20,7 %. In Tabelle 1 sind die Baselinecharakteristika unserer Kohorte aufgeführt. Mit dem gemeinsamen Kriterium einer nicht-ischämischen Komponente der Herzinsuffizienz sind GCM und NICM für die Auswertung der Baselinecharakteristika hierbei als GNICM (N=197, 64,8 %) zusammengefasst und werden der ICM vergleichend gegenübergestellt. Zwischen den beiden Gruppen liegt kein signifikanter Altersunterschied vor [Alter(Jahre); ICM versus (vs.) GNICM; median, IQR; 69,0 (59,0-78,0) vs. 68,0 (54,0-77,0), p=0,099]. Der Frauenanteil ist in der GNICM-Gruppe signifikant größer als in der ICM-Gruppe [ICM vs. GNICM; n=17, 15,9 % vs. n=52, 26,4 %; p=0,037]. Es liegt kein Unterschied für das Merkmal BMI vor [BMI (kg/m²); ICM versus vs. GNICM; median, IQR; 26,0 (24,0-29,0) vs. 27,0 (24,0-33,0), p=0,382]. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied für das Vorliegen eines NYHA-Stadiums \geq III [ICM vs. GNICM; n=65, 63,7 % vs. n=112, 60,5 %; p=0,595]. Der Anteil von Fällen mit vorbestehender ARB- oder ACEI-Therapie unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [ICM vs. GNICM; n=86, 83,5 % vs. n=147, 79,0 %; p=0,358]. Ebenso unterscheidet sich auch die begleitende Herzinsuffizienztherapie (β -Blocker, MRA, Diuretika) nicht zwischen ICM und GNICM [β -Blocker; ICM vs. GNICM; n=101, 94,4 % vs. n=191, 97,4 %; p=0,174], [MRA; ICM vs. GNICM; n=96, 89,7 % vs. n=174, 88,8 %; p=0,801], [Diuretika; ICM vs. GNICM; n=78, 72,9 % vs. n=146, 74,5 %; p=0,763]. Die Bei FU vorliegende Sac/Val-Dosis unterscheidet sich nicht zwischen ICM und GNICM [Sac/Val-FU-Dosis(mg); ICM vs. GNICM; median, IQR; 150 (100-200) vs. 150 (100-200); p=0,524]. Bei den echokardiographischen Parametern besteht zwischen ICM und GNICM kein Unterschied des Anteils an Fällen mit LVEF

<35% [ICM vs. GNICM; n=55, 51,4 % vs. n=108, 54,8 %; p=0,568], der LVEF bei Studieneintritt [LVEF(%-Pkt.); ICM vs. GNICM; median, IQR; 31,0 (25,0-38,0) vs. 32,0 (25,0-38,0); p=0,858], des Anteils an Fällen mit erweitertem linken Ventrikel [ICM vs. GNICM; n=60, 56,6 % vs. n=124, 63,9 %; p=0,214], des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers [LVEDD(mm); ICM vs. GNICM; median, IQR; 57,0 (53,0-64,0) vs. 59,5 (54,0-64,0); p=0,358], des Anteils an linksventrikulärer Hypertrophie [ICM vs. GNICM; n=72, 72,0 % vs. n=123, 67,2 %; p=0,406], der enddiastolischen Interventrikularseptumdicke [IVSd(mm); ICM vs. GNICM; median, IQR; 12,0 (10,0-13,0) vs. 12,0 (10,0-13,0) ; p=0,756], des Anteils an Fällen mit diastolischer Dysfunktion [ICM vs. GNICM; n=47, 43,9 % vs. n=102, 51,8 %; p=0,191] oder des Anteils an Fällen mit echokardiographisch erhobenem systolischem pulmonalarteriellen Druck ≥ 35 mmHg + ZVD [ICM vs. GNICM; n=46, 43,0 % vs. n=107, 54,3 %; p=0,059]. Der Anteil an Fällen mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion ist jedoch bei GNICM signifikant größer als bei ICM [TAPSE<16mm; ICM vs. GNICM; n=38, 35,5 % vs. n=101, 51,3 %; p=0,008]. Die NT-proBNP-Serumkonzentration unterscheidet sich nicht signifikant zwischen ICM und GNICM [NT-proBNP(ng/l); ICM vs. GNICM; median, IQR; 4.034 (2.018-7.799) vs. 4.471 (1.784-10.349); p=0,536]. Die GFR ist bei GNICM signifikant größer als bei ICM [GFR(ml/min/1,73m²); ICM vs. GNICM; median, IQR; 72,0 (59,0-90,0) vs. 79,5 (62,8-96,0); p=0,013]. Der HbA1c-Wert unterscheidet sich nicht signifikant zwischen ICM und GNICM [HbA1c(%); ICM vs. GNICM; median, IQR; 6,2 (5,9-7,0) vs. 6,1 (5,7-6,9); p=0,136]. Die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie [ICM vs. GNICM; n=84, 78,5 % vs. n=133, 67,9 %; p=0,049] und aktiver/ehemaliger Nikotinabusus [ICM vs. GNICM; n=66, 61,7 % vs. n=89, 45,2 %; p=0,006] kommen bei ICM signifikant häufiger als bei GNICM vor, während es für das Vorliegen von Diabetes mellitus [ICM vs. GNICM; n=39, 36,4 % vs. n=63, 32,1 %; p=0,448] sowie von kardiovaskulären Erkrankungen in der Familienanamnese [ICM vs. GNICM; n=20, 18,7 % vs. n=37, 18,8 %; p=0,985] keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Eine koronare Herzerkrankung liegt bei ICM signifikant häufiger vor als bei GNICM [ICM vs. GNICM; n=105, 98,1 % vs. n=84, 42,6 %; p<0,001] und der Anteil mit 3-Gefäß-Beteiligung bei vorliegender

KHK ist bei ICM größer als bei der GNICM [ICM vs. GNICM; n=82, 78,1 % vs. n=35, 38,4 %; p<0,001]. Weiterhin ist bei ICM der Anteil mit stattgehabtem NSTEMI [ICM vs. GNICM; n=52, 48,6 % vs. n=45, 22,8 %; p<0,001] und STEMI [ICM vs. GNICM; n=59, 55,1 % vs. n=14, 7,1 %; p<0,001] signifikant größer als bei GNICM. Demgegenüber kommt Vorhofflimmern bzw. atypisches Vorhofflattern bei GNICM signifikant häufiger vor als bei ICM [ICM vs. GNICM; n=52, 48,6 % vs. n=122, 61,9 %; p=0,025]. Der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Therapieeinleitung mit Sac/Val ist bei ICM signifikant und deutlich länger als bei GNICM [Intervall ED bis BL(Monate); ICM vs. GNICM, median, IQR; 67,0 (4,0-169,0) vs. 5,0 (0,0-107,0); p<0,001]. Auch der Untersuchungszeitraum BL bis FU ist bei ICM signifikant länger als bei GNICM [Intervall BL bis FU(Monate); ICM vs. GNICM; median, IQR; 12,0 (7,0-14,0) vs. 9,0 (4,0-13,0); p<0,001] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Baselinecharakteristika.

Parameter	Alle Patienten N=304	ICM N=107 (35,2%)	GNICM N=197 (64,8%)	P
<i>Klinische Eigenschaften</i>				
Alter (Jahre)	68,0 (56,0-77,0)	69,0 (59,0-78,0)	68,0 (54,0-77,0)	0,099 ¹
Frauen	69 (22,7)	17 (15,9)	52 (26,4)	0,037²
BMI (kg/m ²)	27,0 (24,0-31,0)	26,0 (24,0-29,0)	27,0 (24,0-33,0)	0,382 ¹
NYHA ≥ III	177 (61,7)	65 (63,7)	112 (60,5)	0,595 ²
<i>Herzinsuffizienzmedikation bei Studieneintritt und Sac/Val-Dosis bei FU</i>				
ARB/ACEI	233 (80,6)	86 (83,5)	147 (79,0)	0,358 ²
β-Blocker	292 (96,4)	101 (94,4)	191 (97,4)	0,174 ²
MRA	270 (89,1)	96 (89,7)	174 (88,8)	0,801 ²
Diuretika	224 (73,9)	78 (72,9)	146 (74,5)	0,763 ²
Sac/Val FU-Dosis (mg)	150 (100-200)	150 (100-200)	150 (100-200)	0,524 ¹
<i>Echokardiographische Parameter</i>				
LVEF < 35%	163 (53,6)	55 (51,4)	108 (54,8)	0,568 ²
LVEF (%-Pkt.)	32,0 (25,0-38,0)	31,0 (25,0-38,0)	32,0 (25,0-38,0)	0,858 ¹
LV-Dilatation	184 (61,3)	60 (56,6)	124 (63,9)	0,214 ²
LVEDD (mm)	58,0 (54,0-64,0)	57,0 (53,0-64,0)	59,5 (54,0-64,0)	0,358 ¹
LV-Hypertrophie	195 (68,9)	72 (72,0)	123 (67,2)	0,406 ²
IVSd (mm)	12,0 (10,0-13,0)	12,0 (10,0-13,0)	12,0 (10,0-13,0)	0,756 ¹
Diast. Dysfunktion	149 (49,0)	47 (43,9)	102 (51,8)	0,191 ²

PAPsyst. \geq 35 mmHg	153 (50,3)	46 (43,0)	107 (54,3)	0,059 ²
TAPSE < 16 mm	139 (45,7)	38 (35,5)	101 (51,3)	0,008²
<i>Laborparameter</i>				
NT-proBNP (ng/l)	4.301 (1.807-8.861)	4.034 (2.018-7.799)	4.471 (1.784-10.349)	0,536 ¹
GFR (ml/min/1,73m ²)	76,0 (61,5-95,0)	72,0 (59,0-90,0)	79,5 (62,8-96,0)	0,013¹
HbA1c (%)	6,1 (5,8-6,9)	6,2 (5,9-7,0)	6,1 (5,7-6,9)	0,136 ¹
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren und KHK</i>				
Diabetes mellitus	102 (33,7)	39 (36,4)	63 (32,1)	0,448 ²
davon mit Insulin	38 (37,3)	20 (51,3)	18 (28,6)	0,067 ²
Arterielle Hypertonie	217 (71,6)	84 (78,5)	133 (67,9)	0,049²
Nikotin	155 (51,0)	66 (61,7)	89 (45,2)	0,006²
FA CVE	57 (18,8)	20 (18,7)	37 (18,8)	0,985 ²
KHK	189 (62,2)	105 (98,1)	84 (42,6)	<0,001²
davon 3-Gefäß-	117 (61,9)	82 (78,1)	35 (38,4)	<0,001²
NSTEMI	97 (31,9)	52 (48,6)	45 (22,8)	<0,001²
STEMI	73 (24,0)	59 (55,1)	14 (7,1)	<0,001²
Vorhofflimmern	174 (57,2)	52 (48,6)	122 (61,9)	0,025²
<i>Intervalle</i>				
ED HI bis BL (Monate)	30,0 (0,0-136,0)	67,0 (4,0-169,0)	5,0 (0,0-107,0)	<0,001¹
BL bis FU (Monate)	10,0 (4,0-13,0)	12,0 (7,0-14,0)	9,0 (4,0-13,0)	<0,001¹

Angabe der Häufigkeiten N (%) und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung (GCM + NICM), BMI = Body-Mass-Index, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, MRA = Mineralokortikoidrezeptorantagonist, Sac/Val = Sacubitril/Valsartan, LV = linker Ventrikel, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, IVSd = enddiastolische Interventrikularseptumdicke, diast. = diastolisch, PAPsyst. = systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, FA CVE = Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, KHK = koronare Herzerkrankung, (N)STEMI = (Nicht-)ST-Strecken-Hebungsinfarkt, ED = Erstdiagnose, HI = Herzinsuffizienz, BL = Baseline, FU = Follow-Up. Signifikanztestung nach ¹Mann-Whitney-U-Test bzw. ²Pearson-Chi-Quadrat-Test. Signifikante Werte sind fettgedruckt. Der P-Wert bezieht sich auf den jeweiligen Vergleich zwischen ICM und GNICM.

3.3 Die Gesamtkohorte zeigt eine signifikante und klinisch relevante Zunahme der LVEF unter Therapie mit Sac/Val

In der gesamten Kohorte zeigt sich eine signifikante Zunahme der LVEF [n=304; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 32,0%-Pkt. (25,0-38,0) vs. 38,0%-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] mit jeweils signifikanter absoluter und relativer LVEF-Zunahme [Δ -LVEF; abs. 5,0%-Pkt. (0,0-12,0); p<0,001; rel. 17,0% (0,0-50,0); p<0,001] (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. LVEF-Änderung im Gesamtkollektiv.

N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	rel. Δ -LVEF [%]	P
304	32,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-12,0)	17,0 (0,0-50,0)	<0,001

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline. Der P-Wert bezieht sich auf die abs. und rel. Δ -LVEF in gleicher Weise.

3.4 Bei rein nicht-ischämischer (NICM) sowie gemischt ischämischer/nicht-ischämischer (GCM) Herzerkrankung liegt eine größere LVEF-Zunahme unter Therapie mit Sac/Val vor als bei rein ischämischer (ICM) Herzerkrankung

Das Gesamtkollektiv wird für die folgende dezidierte Analyse der Ätiologie abweichend von den übrigen Auswertungen hier in drei ätiologische Hauptgruppen unterteilt: rein ischämische (ICM), gemischt ischämische/nicht-ischämische (GCM) sowie rein nicht-ischämische (NICM) Herzerkrankung. Die BL-LVEF unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [BL-LVEF; ICM vs. GCM vs. NICM; median, IQR; 31,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 35,0 %-Pkt. (25,0-40,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-37,0); p=0,196]. Jede der drei Gruppen weist eine signifikante LVEF-Zunahme auf, bei ICM [n=107; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 31,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 35,0 %-Pkt. (28,0-40,0); p<0,001], bei GCM [n = 63; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (25,0-40,0) vs. 40,0 %-Pkt. (35,0-45,0); p<0,001] und bei NICM [n=134; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-37,0) vs. 40,0 %-Pkt. (30,0-40,0); p<0,001]. Die

absoluten und relativen LVEF-Änderungen unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen mit größter Zunahme bei NICM, gefolgt von GCM, bei ICM liegt hingegen keine klinisch relevante LVEF-Zunahme vor [Δ -LVEF; ICM vs. GCM vs. NICM; median, IQR; abs. 0,0 %-Pkt. (0,0-7,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-12,0) vs. 6,0 %-Pkt. (0,0-15,0); $p < 0,001$; rel. 0,0 % (0,0-32,0) vs. 17,0 % (0,0-50,0) vs. 32,5 % (0,0-71,0); $p < 0,001$] (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe.

Ätiologische Hauptgruppe	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
ICM	107	31,0 (25,0-38,0)	0,0 (0,0-7,0)		0,0 (0,0-32,0)	
GCM	63	35,0 (25,0-40,0)	5,0 (0,0-12,0)	<0,001	17,0 (0,0-50,0)	<0,001
NICM	134	30,0 (25,0-37,0)	6,0 (0,0-15,0)		32,5 (0,0-71,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, BL = Baseline, ICM = ischämische Herzerkrankung, GCM = gemischt ischämische/nicht-ischämische Herzerkrankung, NICM = nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Bei GCM liegt eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme vor als bei ICM [abs. Δ -LVEF; GCM vs. ICM; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-12,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-7,0); $p = 0,042$]. Ebenso liegt für die NICM-Gruppe eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme verglichen mit der ICM-Gruppe vor [abs. Δ -LVEF; NICM vs. ICM; median, IQR; 6,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-7,0); $p < 0,001$]. Die absolute LVEF-Änderung unterscheidet sich hingegen nicht zwischen GCM und NICM [abs. Δ -LVEF; NICM vs. GCM; median, IQR; 6,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-12,0); $p = 0,082$] (siehe Abbildung 5).

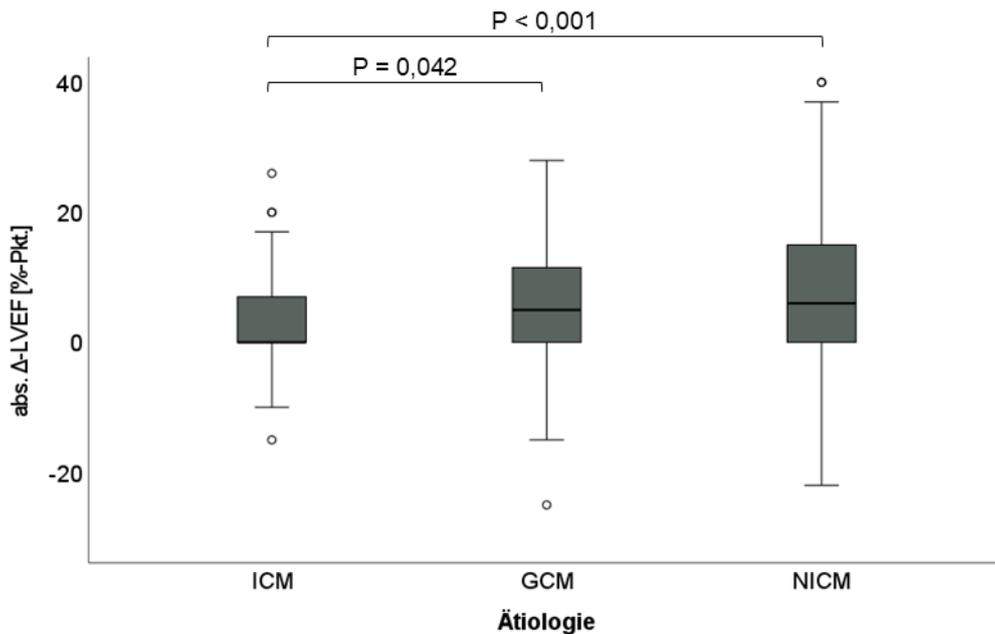


Abbildung 5. Absolute LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach ätiologischer Hauptgruppe. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der P-Wert angegeben. Die NICM-Gruppe zeigt die größte absolute LVEF-Zunahme, gefolgt von der GCM-Gruppe, bei der ICM liegt hingegen keine klinisch relevante absolute LVEF-Zunahme vor. Der Unterschied zwischen NICM und ICM ($p < 0,001$) sowie zwischen GCM und ICM ($p = 0,042$) ist dabei jeweils signifikant. Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, ICM = ischämische Herzerkrankung, GCM = gemischt ischämische/nicht-ischämische Herzerkrankung, NICM = nicht-ischämische Herzerkrankung.

In gleicher Weise wie die absoluten LVEF-Änderungen verhalten sich auch die relativen LVEF-Änderungen im Gruppenvergleich. Bei GCM liegt eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme als bei ICM vor [rel. Δ -LVEF; GCM vs. ICM; median, IQR; 17,0 % (0,0-50,0) vs. 0,0 % (0,0-32,0); $p = 0,044$]. Ebenso liegt für die NICM-Gruppe eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme verglichen mit der ICM-Gruppe vor [rel. Δ -LVEF; NICM vs. ICM; median, IQR; 32,5 % (0,0-71,0) vs. 0,0 % (0,0-32,0); $p < 0,001$]. Die relative LVEF-Änderung unterscheidet sich hingegen nicht zwischen GCM und NICM [rel. Δ -LVEF; NICM vs. GCM; median, IQR; 32,5 % (0,0-71,0) vs. 17,0 % (0,0-50,0); $p = 0,074$] (siehe Abbildung 6).

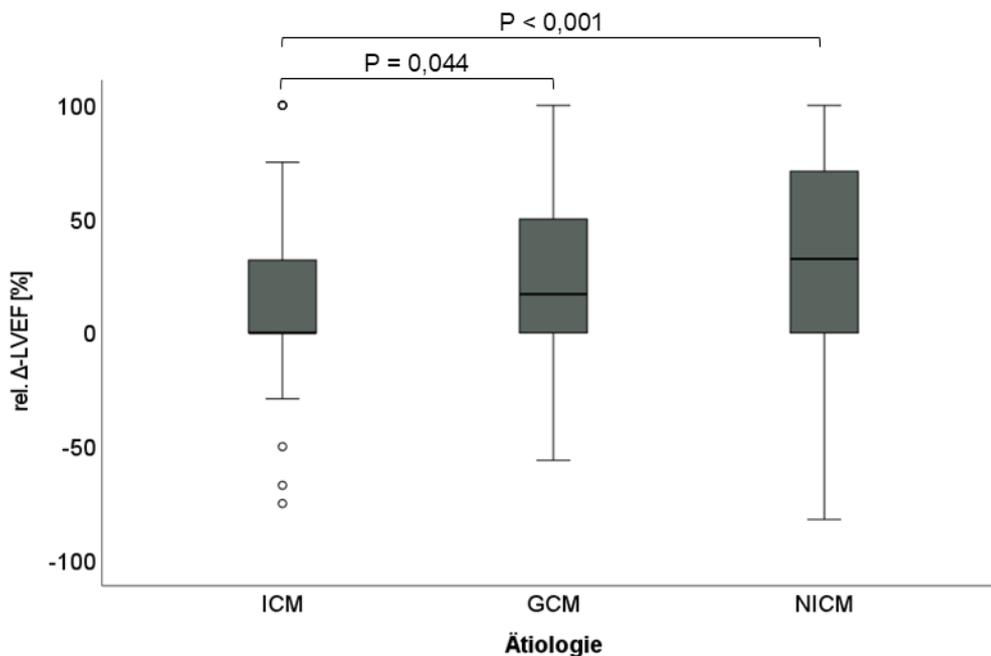


Abbildung 6. Relative LVEF-Änderung nach ätiologischer Hauptgruppe. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach ätiologischer Hauptgruppe. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der P-Wert angegeben. Die NICM-Gruppe zeigt die größte relative LVEF-Zunahme, gefolgt von der GCM-Gruppe, bei der ICM liegt hingegen keine klinisch relevante relative LVEF-Zunahme vor. Die Unterschiede zwischen NICM und ICM ($p < 0,001$) sowie zwischen GCM und ICM ($p = 0,044$) sind dabei jeweils signifikant. Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, ICM = ischämische Herzerkrankung, GCM = gemischt ischämische/nicht-ischämische Herzerkrankung, NICM = nicht-ischämische Herzerkrankung.

Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse bei GCM und NICM werden diese für alle weiteren Auswertungen wieder als GNICM zusammengefasst und der ICM gegenübergestellt.

3.5 Die Subgruppen der GNICM zeigen ein heterogenes Bild des LVEF-Verlaufs

Fälle mit GNICM (N = 197) werden hier entsprechend der nicht-ischämischen Komponente in ihre Subgruppen unterteilt und hinsichtlich ihres jeweiligen LVEF-Verlaufs analysiert. Zu den Subgruppen mit ausgeprägter LVEF-Verbesserung gehören die Tachymyopathie [n=24; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-35,0) vs. 50,0 %-Pkt. (41,3-55,0); Δ -LVEF; abs. 16,5 %-Pkt. (10,0-

20,8), rel. 75,0 % (41,8-100,0); $p < 0,001$], die toxische Kardiomyopathie [$n=8$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 25,0 %-Pkt. (18,5-34,5) vs. 44,0 %-Pkt. (36,3-45,0); Δ -LVEF; abs. 17,5 % (10,5-22,3), rel. 63,0 % (37,3-70,0); $p=0,012$], die Myokarditis [$n=37$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 25,0 %-Pkt. (20,0-37,5) vs. 39,0 %-Pkt. (34,0-48,5); Δ -LVEF; abs. 8,0 %-Pkt. (4,0-20,0), rel. 38,0 % (13,5-70,5); $p < 0,001$] sowie das Mischbild aus Myokarditis und Tachymyopathie [$n=9$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (26,5-40,0) vs. 55,0 %-Pkt. (36,5-55,0); Δ -LVEF; abs. 15,0 %-Pkt. (1,0-25,0), rel. 100,0 % (14,5-100,0); $p=0,024$]. Eine moderate LVEF-Verbesserung weist die idiopathische DCM auf [$n=22$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 26,5 %-Pkt. (19,5-35,0) vs. 33,0 %-Pkt. (25,0-40,0); Δ -LVEF; abs. 5,5 %-Pkt. (0,0-15,0), rel. 18,0 % (0,0/41,5); $p=0,006$]. Die valvuläre CMP [$n=28$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (28,0-40,0) vs. 35,0 %-Pkt. (30,0-47,3); Δ -LVEF; abs. 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0), rel. 0,0 % (0,0-26,8); $p=0,083$] und die hypertensive CMP [$n=18$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 36,0 %-Pkt. (30,0-40,0) vs. 40,0 %-Pkt. (33,8-45,0); Δ -LVEF; abs. 1,5 %-Pkt. (0,0-5,5), rel. 1,5 % (0,0-5,5); $p=0,089$] weisen hingegen keine signifikante Änderung der LVEF auf. Erwartungsgemäß ergibt sich auch für das Mischbild aus hypertensiver und valvulärer CMP keine signifikante LVEF-Zunahme [$n=10$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 40,0 %-Pkt. (32,8-50,0) vs. 41,5 %-Pkt. (35,0-50,0); Δ -LVEF; abs. 0,0 %-Pkt. (-1,3-10,3), rel. 0,0 % (-4,3-54,3); $p=0,246$]. Unter „andere Mischformen“ sind die beiden Kombinationen valvuläre CMP/Tachymyopathie bzw. hypertensive CMP/Tachymyopathie zusammengefasst. Bei diesen Mischbildern liegt eine signifikante Verbesserung der LVEF vor [$n=8$; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (32,3-39,5) vs. 42,5 %-Pkt. (37,0-50,0); Δ -LVEF; abs. 13,5 %-Pkt. (-1,3-15,0), rel. 52,5 % (4,0-75,0); $p=0,047$]. Unter „Andere Subgruppen“ wurden ätiologisch heterogene Entitäten mit jeweils nur sehr geringer Fallzahl zusammengefasst. Herzinsuffizienzformen bei denen eine ätiologische Zuordnung anhand der vorliegenden Befunde nicht möglich war, sind unter „unklassifiziert“ gesammelt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. LVEF-Änderung nach Subgruppe der nicht-ischämischen Herzerkrankung.

Ätiologische Subgruppe	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	rel. Δ -LVEF [%]	P
Idiopathische DCM	22	26,5 (19,5-35,0)	5,5 (0,0-15,0)	18,0 (0,0-41,5)	0,006
Myokarditis	37	25,0 (20,0-37,5)	8,0 (4,0-20,0)	38,0 (13,5-70,5)	<0,001
Toxische CMP	8	25,0 (18,5-34,5)	17,5 (10,5-22,3)	63,0 (37,3-70,0)	0,012
Hypertensive CMP	18	36,0 (30,0-40,0)	1,5 (0,0-5,5)	5,0 (0,0-32,8)	0,089
Valvuläre CMP	28	35,0 (28,0-40,0)	0,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-26,8)	0,083
Tachymyopathie	24	30,0 (25,0-35,0)	16,5 (10,0-20,8)	75,0 (41,8-100,0)	<0,001
Andere Subgruppen	11	30,0 (20,0-35,0)	4,0 (0,0-5,0)	14,0 (0,0-25,0)	0,062
Mischform 1	10	40,0 (32,8-50,0)	0,0 (-1,3-10,3)	0,0 (-4,3-54,3)	0,246
Mischform 2	9	35,0 (26,5-40,0)	15,0 (1,0-25,0)	100,0 (14,5-100,0)	0,024
Andere Mischformen	8	35,0 (32,3-39,5)	13,5 (-1,3-15,0)	52,5 (4,0-75,0)	0,047
Unklassifiziert	22	35,0 (30,0-35,8)	4,0 (-0,8-11,3)	17,5 (0,0-50,0)	0,106

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Fälle mit GNICM (n=197) sind nach der Subgruppe ihrer nicht-ischämischen Komponente aufgeteilt. Andere Subgruppen: Hypertrophe CMP, Arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP, Amyloidose, Systemsklerose, kongenitale Vitien, Sarkoidose, Tako-Tsubo. Mischform 1: hypertensive/valvuläre CMP. Mischform 2: Myokarditis/Tachymyopathie. Andere Mischformen: valvuläre CMP/Tachymyopathie und hypertensive CMP/Tachymyopathie. Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, DCM = dilatative Cardiomyopathie, CMP = Cardiomyopathie. Signifikanztestung nach Wilcoxon-Test. Signifikante Werte sind fettgedruckt. Die P-Werte beziehen sich auf die abs. und rel. Δ -LVEF in gleicher Weise.

3.6 Die Patientengruppe mit BL-LVEF < 35 % zeigt gegenüber der Gruppe mit BL-LVEF \geq 35 % eine signifikant größere absolute, nicht jedoch relative LVEF-Zunahme

3.6.1 LVEF-Verlauf nach BL-LVEF

Das Gesamtkollektiv wird nach der BL-LVEF in < 35 % und \geq 35 % aufgeteilt (zugunsten ausgewogeneren Gruppengrößen wird dabei von der gebräuchlicheren Aufteilung in \leq 35 % und > 35 % abgewichen). Erwartungsgemäß ergibt sich bei Aufteilung nach der BL-LVEF ein besonders ausgeprägter und signifikanter Unterschied der medianen BL-LVEF zwischen den Gruppen [BL-LVEF; < 35 % vs. \geq 35 %; median, IQR; 25,0 %-Pkt. (20,0-30,0) vs. 38,0 %-Pkt. (35,0-40,5); p<0,001]. Eine signifikante LVEF-Zunahme zeigt sowohl die < 35 %-Gruppe [n=163; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 25,0 %-

Pkt. (20,0-30,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-40,0), $p < 0,001$] als auch die ≥ 35 %-Gruppe [n=141; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 38,0 %-Pkt. (35,0-40,5) vs. 43,0 %-Pkt. (35,0-50,0); $p < 0,001$] (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. LVEF-Änderung nach BL-LVEF.

BL-LVEF	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
< 35 %	163	25,0 (20,0-30,0)	5,0 (0,0-15,0)	<0,001	19,0 (0,0-49,0)	0,209
≥ 35 %	141	38,0 (35,0-40,5)	2,0 (0,0-8,0)		12,0 (0,0-51,5)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

Die absolute LVEF-Zunahme ist bei der < 35 %-Gruppe signifikant größer als bei der ≥ 35 %-Gruppe [abs. Δ -LVEF; < 35 % vs. ≥ 35 %; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 2,0 %-Pkt. (0,0-8,0); $p < 0,001$] (siehe Abbildung 7).

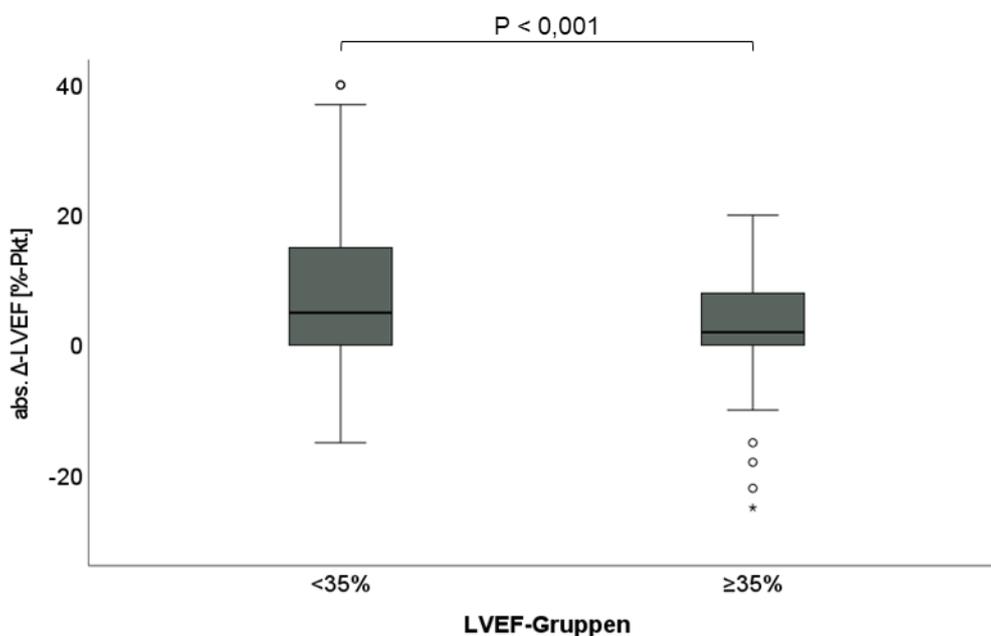


Abbildung 7. Absolute LVEF-Änderung nach BL-LVEF. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach BL-LVEF-Gruppen. Die < 35 %-Gruppe zeigt eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als die ≥ 35 %-Gruppe ($p < 0,001$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, BL = Baseline.

Demgegenüber erweist sich der Unterschied zwischen den Gruppen bei Betrachtung der relativen LVEF-Änderung als nicht-signifikant [rel.Δ-LVEF; < 35 % vs. ≥ 35 %; median, IQR; 19,0 % (0,0-49,0) vs. 12,0 % (0,0-51,5); p=0,209] (siehe Abbildung 8).

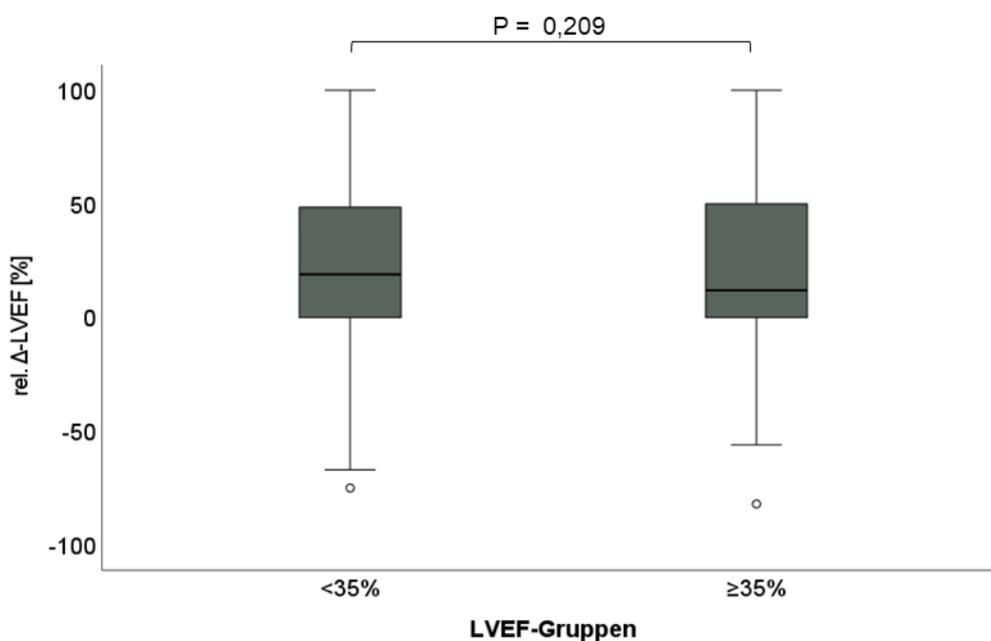


Abbildung 8. Relative LVEF-Änderung nach BL-LVEF. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach BL-LVEF-Gruppen. Zwischen der < 35 %- und der ≥ 35 %-Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied der relativen LVEF-Zunahme. Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline.

3.6.2 LVEF-Verlauf nach BL-LVEF innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Der Unterschied nach BL-LVEF wird hier zusätzlich getrennt nach ätiologischer Hauptgruppe untersucht. Der Unterschied zwischen der < 35 %- und ≥ 35 %-Gruppe aus 3.6.1 lässt sich dabei nur innerhalb der GNICM-Gruppe reproduzieren: Während für die < 35 %-Gruppe gegenüber der ≥ 35 %-Gruppe eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme vorliegt, zeigt die relative LVEF-Änderung keinen signifikanten Gruppenunterschied. Innerhalb der ICM-Gruppe besteht zwischen der < 35 %- und ≥ 35 %-Gruppe weder ein Unterschied der absoluten noch der relativen LVEF-Änderung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. LVEF-Änderung nach BL-LVEF innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	BL-LVEF	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	< 35 %	55	25,0 (20,0-30,0)	0,0 (0,0-8,0)	0,351	0,0 (0,0-32,0)	0,759
	≥ 35 %	52	38,0 (35,0-40,8)	0,0 (-1,5-6,8)		0,0 (-5,3-40,0)	
GNICM	< 35 %	108	25,0 (20,0-30,0)	10,0 (2,0-18,0)	<0,001	32,0 (6,3-60,0)	0,157
	≥ 35 %	89	38,0 (35,0-41,0)	3,0 (0,0-10,0)		21,0 (0,0-69,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.7 Patientenalter ≤ 75 Jahre geht mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme einher als Patientenalter > 75 Jahre

3.7.1 LVEF-Verlauf nach Alter

Das Gesamtkollektiv wird in die drei Altersgruppen ≤ 60, 61-75 und > 75 Jahre unterteilt. Die BL-LVEF unterscheidet sich nur zwischen der ≤ 60- und > 75-Gruppe signifikant [BL-LVEF; ≤ 60 vs. 61-75; ≤ 60 vs. > 75; 61-75 vs. > 75; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (23,0-35,0) vs. 35,0 %-Pkt. (25,0-38,0); p=0,084; 30,0 %-Pkt. (23,0-35,0) vs. 35,0 %-Pkt. (27,5-40,0); p=0,010; 35,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 35,0 %-Pkt. (27,5-40,0); p=0,397]. Jede Altersgruppe weist eine signifikante LVEF-Zunahme auf: ≤ 60 Jahre [n=106; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (23,0-35,0) vs. 37,0 %-Pkt. (30,0-55,0); p<0,001], 61-75 Jahre [n=101; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 40,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] und > 75 Jahre [n=97; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (27,5-40,0) vs. 36,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001]. Es bestehen signifikante Unterschiede der absoluten und relativen LVEF-Änderungen zwischen den Gruppen mit größter LVEF-Zunahme bei der ≤ 60- und der 61-75-Gruppe, während für die > 75-Gruppe keine klinisch relevante LVEF-Zunahme vorliegt [Δ-LVEF; ≤ 60 vs. 61-75 vs. > 75; median, IQR; abs. 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-8,0); p=0,005; rel.

24,0 % (0,0-58,5) vs. 25,0 % (0,0-51,5) vs. 0,0 % (0,0-34,5); p=0,006] (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. LVEF-Änderung nach Patientenalter.

Altersgruppen [Jahre]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
≤ 60	106	30,0 (23,0-35,0)	5,0 (0,0-15,0)		24,0 (0,0-58,5)	
61 bis 75	101	35,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-15,0)	0,005	25,0 (0,0-51,5)	0,006
> 75	97	35,0 (27,5-40,0)	0,0 (0,0-8,0)		0,0 (0,0-34,5)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Die ≤ 60-Gruppe zeigt eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als die > 75-Gruppe [abs.Δ-LVEF; ≤ 60 vs. > 75; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-8,0); p=0,002]. Ebenso weist die 61-75-Gruppe eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als die > 75-Gruppe auf [abs.Δ-LVEF; 61-75 vs. > 75; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0); p=0,012]. Zwischen der ≤ 60- und der 61-75-Gruppe besteht kein Unterschied [abs.Δ-LVEF; ≤ 60 vs. 61-75; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0); p=0,575] (siehe Abbildung 9).

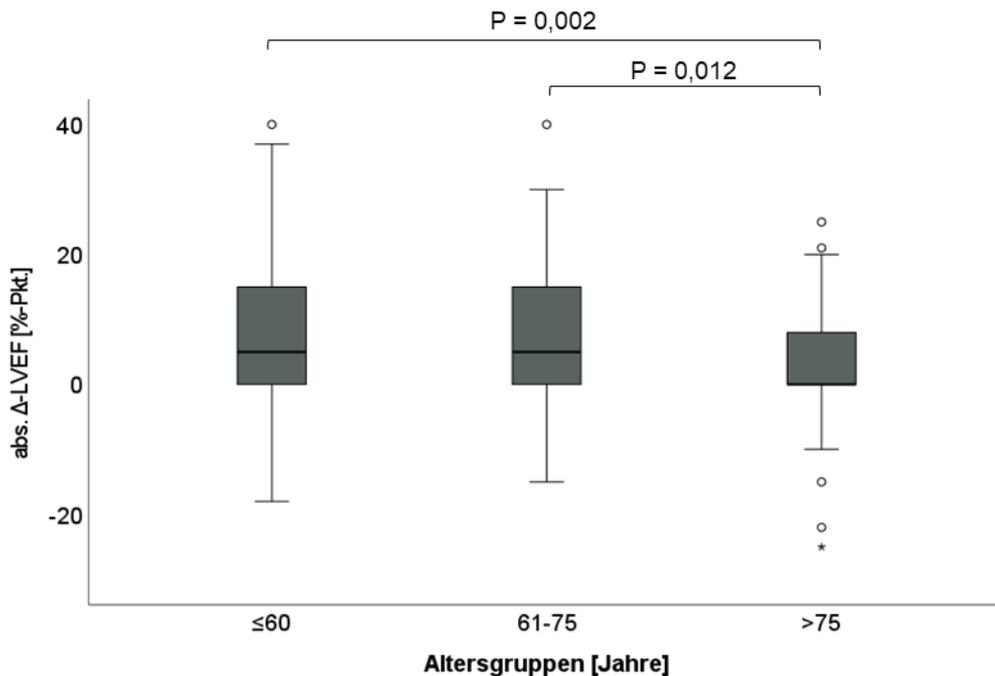


Abbildung 9. Absolute LVEF-Änderung nach Altersgruppen. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Altersgruppen. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der p-Wert angegeben. Die Altersgruppen ≤ 60 Jahre und 61-75 Jahre zeigen bei fehlendem Unterschied untereinander ($p=0,575$) eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als die Altersgruppe > 75 Jahre ($p=0,002$ bzw. $p=0,012$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte.

Gleichsinnige Ergebnisse ergeben sich zwischen den Altersgruppen auch bei Betrachtung der relativen LVEF-Änderungen. Die ≤ 60 -Gruppe zeigt eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme als die > 75 -Gruppe [rel. Δ -LVEF; ≤ 60 vs. > 75 ; median, IQR; 24,0 % (0,0-58,5) vs. 0,0 % (0,0-34,5); $p=0,003$]. Die 61-75-Gruppe weist eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme als die > 75 -Gruppe auf [rel. Δ -LVEF; 61-75 vs. > 75 ; median, IQR; 25,0 % (0,0-51,5) vs. 0,0 % (0,0-34,5); $p=0,009$]. Zwischen der ≤ 60 - und der 61-75-Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied [rel. Δ -LVEF; ≤ 60 vs. 61-75; median, IQR; 24,0 % (0,0-58,5) vs. 25,0 % (0,0-51,5); $p=0,732$] (siehe Abbildungen 10).

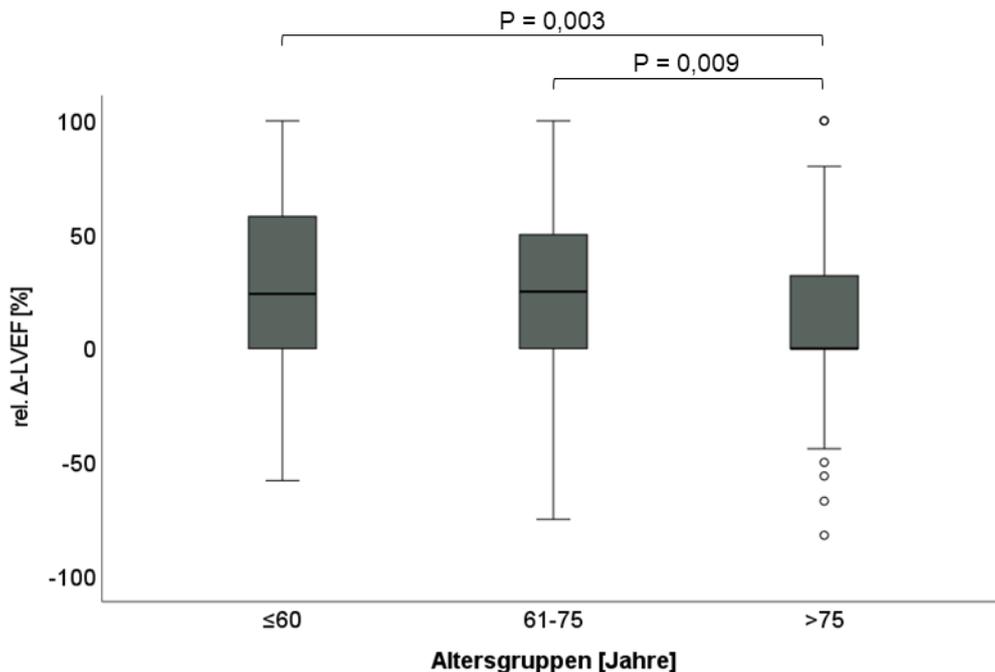


Abbildung 10. Relative LVEF-Änderung nach Altersgruppen. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Altersgruppen. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der p-Wert angegeben. Die Altersgruppen ≤ 60 Jahre und 61-75 Jahre zeigen bei fehlendem Unterschied untereinander ($p=0,732$) eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme als die Altersgruppe > 75 Jahre ($p=0,003$ bzw. $p=0,009$). Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung.

Bei vergleichbaren Ergebnissen der ≤ 60 -jährigen und der 61-75-jährigen werden diese für die folgenden Auswertungen als ≤ 75 -jährige zusammengefasst und mit den > 75 -jährigen verglichen.

3.7.2 LVEF-Änderung nach Alter innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Die Altersunterschiede im LVEF-Verlauf werden hier zusätzlich getrennt nach ätiologischer Hauptgruppe untersucht. Die Ergebnisse aus 3.7.1 spiegeln sich dabei nur für die GNICM-Gruppe wider: Die absolute und relative LVEF-Zunahme ist bei den ≤ 75 -Jährigen jeweils signifikant größer als bei den > 75 -Jährigen. Für die rein-ischämische Ätiologie liegt weder für die absolute noch für die relative LVEF-Änderung ein signifikanter Altersunterschied vor (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. LVEF-Änderung nach Patientenalter innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	Alter [Jahre]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	p	rel. Δ-LVEF [%]	p
ICM	≤ 75	72	32,0 (25,0-37,3)	0,5 (0,0-7,8)	0,826	1,5 (0,0-32,8)	0,803
	> 75	35	30,0 (25,0-40,0)	0,0 (0,0-7,0)		0,0 (0,0-29,0)	
GNICM	≤ 75	135	30,0 (25,0-37,0)	8,0 (0,0-15,0)	<0,001	33,0 (0,0-71,0)	<0,001
	> 75	62	35,0 (30,0-40,0)	0,0 (0,0-10,0)		0,0 (0,0-44,8)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.8 Die LVEF-Änderung zeigt keinen Geschlechtsunterschied

3.8.1 LVEF-Verlauf nach Geschlecht

Die BL-LVEF unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen [BL-LVEF; Männer vs. Frauen; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 33,0 %-Pkt. (25,0-36,5); p=0,729]. Es liegt eine signifikante LVEF-Zunahme sowohl bei Männern [n=235; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 37,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] als auch bei Frauen [n=69; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 33,0 %-Pkt. (25,0-36,5) vs. 38,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] vor (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. LVEF-Änderung nach Geschlecht.

Geschlecht	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
m	235	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-11,0)	0,842	17,0 (0,0-49,0)	0,843
w	69	33,0 (25,0-36,5)	3,0 (0,0-14,0)		19,0 (0,0-57,5)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, m = männlich, w = weiblich. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

Die absolute LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen [abs.Δ-LVEF; Männer vs. Frauen; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-11,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-14,0); p=0,842] (siehe Abbildung 11).

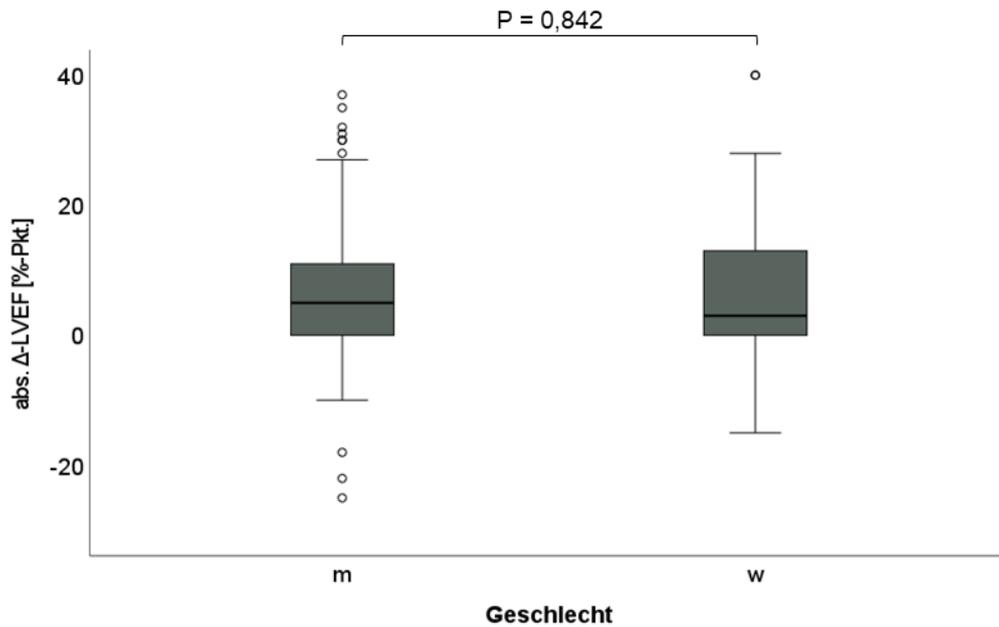


Abbildung 11. Absolute LVEF-Änderung nach Geschlecht. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Geschlecht. Die absolute LVEF-Zunahme zeigt keinen signifikanten Geschlechtsunterschied ($p=0,842$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, m = männlich, w = weiblich.

Vergleichbar mit der absoluten zeigt auch die relative LVEF-Änderung keinen signifikanten Geschlechtsunterschied [rel. Δ -LVEF; Männer vs. Frauen; median, IQR; 17,0 % (0,0-49,0) vs. 19,0 % (0,0-57,5); $p=0,843$] (siehe Abbildung 12).

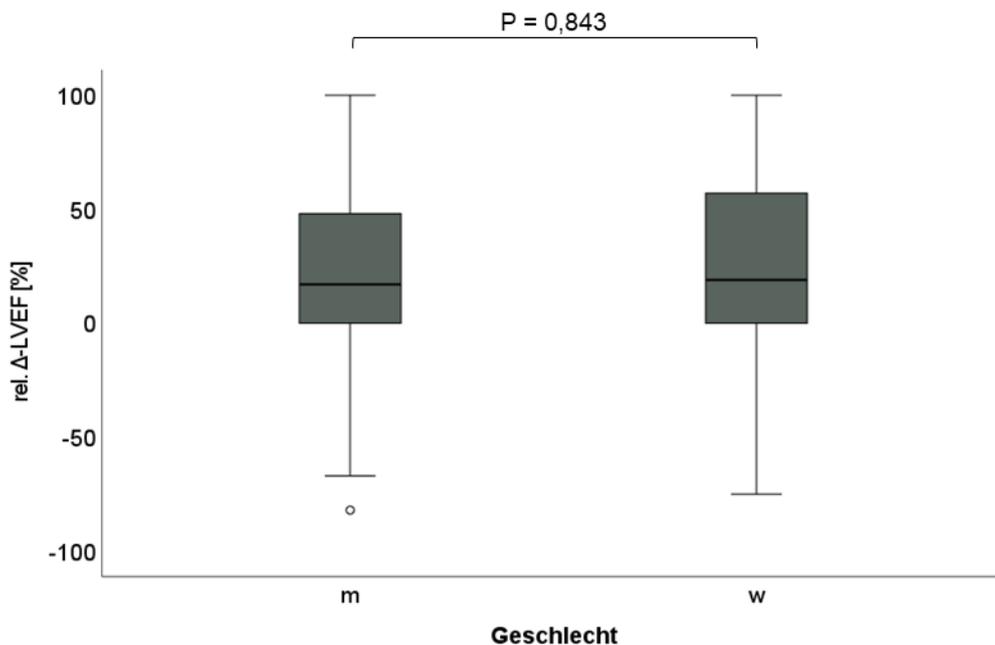


Abbildung 12. Relative LVEF-Änderung nach Geschlecht. Box-Plot mit Darstellung der relativen LVEF-Änderung (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Geschlecht. Die relative LVEF-Änderung zeigt keinen signifikanten Geschlechtsunterschied ($p=0,843$). Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, m = männlich, w = weiblich.

3.8.2 LVEF-Verlauf nach Geschlecht innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe
 Der fehlende Geschlechtsunterschied der LVEF-Änderung im Gesamtkollektiv (vgl. 3.8.1) findet sich auch jeweils innerhalb der ICM und der GNICM wieder (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. LVEF-Änderung nach Geschlecht innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	Geschl.	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
ICM	m	90	30,5 (25,0-38,0)	0,0 (0,0-8,0)	0,200	0,0 (0,0-34,0)	0,370
	w	17	35,0 (26,5-39,0)	0,0 (-5,0-4,5)		0,0 (-18,0-30,0)	
GNICM	m	145	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-15,0)	0,871	25,0 (0,0-63,0)	0,835
	w	52	33,0 (25,0-35,0)	6,0 (0,0-15,0)		31,0 (0,0-67,8)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Geschl. = Geschlecht. Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, m = männlich, w = weiblich, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.9 Normale Nierenfunktion (GFR \geq 60 ml/min/1,73m²) ist mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme assoziiert als reduzierte Nierenfunktion

3.9.1 LVEF-Verlauf nach Nierenfunktion

Das Patientenkollektiv wird entsprechend der Nierenfunktion zu Therapiebeginn mit Sac/Val in die Gruppen mit GFR < 60 ml/min/1,73m² und GFR \geq 60 ml/min/1,73m² unterteilt. Bei 11 Patienten ist die GFR zum BL-Zeitpunkt unbekannt, sodass sich die Patientenzahl für diese Auswertung auf n = 293 reduziert. Die BL-LVEF unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [BL-LVEF; GFR < 60 vs. GFR \geq 60; median, IQR; 34,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0); p=0,902]. Innerhalb der GFR < 60-Gruppe ändert sich die LVEF nicht signifikant [n=64; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 34,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-45,0); p=0,074], bei der GFR \geq 60-Gruppe nimmt die LVEF signifikant zu [n=229; BL-LVEF vs. FU-LVEF; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 38,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11. LVEF-Änderung nach Nierenfunktion.

BL-GFR (ml/min/1,73m ²)	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
< 60	64	34,0 (25,0-38,0)	0,0 (0,0-5,0)	<0,001	0,0 (0,0-28,0)	<0,001
\geq 60	229	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-12,5)		21,0 (0,0-50,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, GFR = glomeruläre Filtrationsrate. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

Bei der GFR \geq 60-Gruppe liegt eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als bei der GFR < 60-Gruppe vor [abs. Δ -LVEF; GFR < 60 vs. GFR \geq 60; median, IQR; 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-12,5); p<0,001] (siehe Abbildung 13).

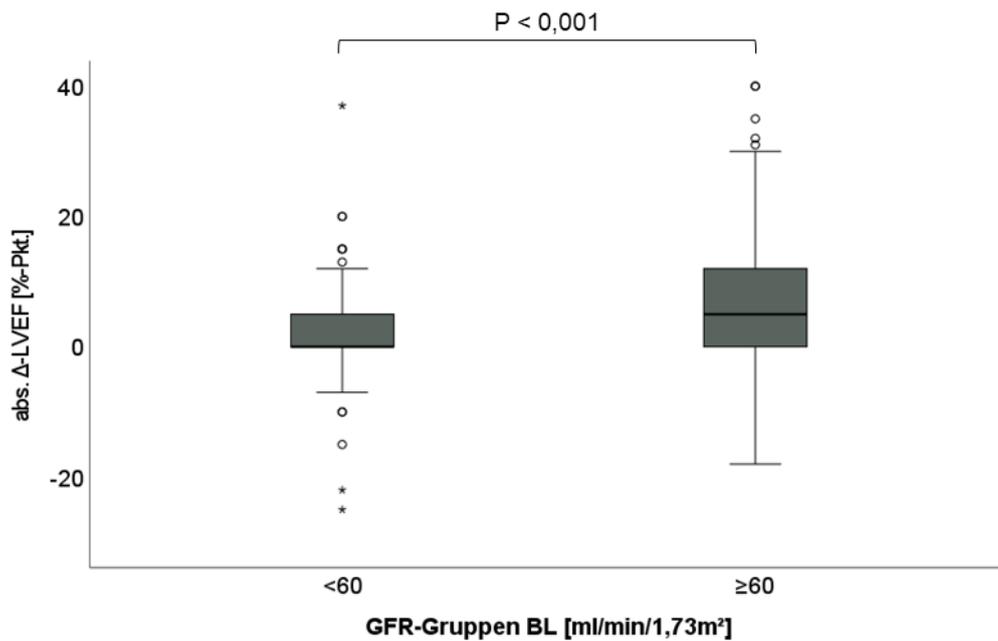


Abbildung 13. Absolute LVEF-Änderung nach Nierenfunktion. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach GFR. Die absolute LVEF-Zunahme bei der GFR ≥ 60 -Gruppe stellt sich als signifikant größer als die LVEF-Änderung der GFR < 60 -Gruppe dar ($p < 0,001$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, BL = Baseline, GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

Ähnlich der absoluten LVEF-Änderung liegt auch eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme bei der GFR ≥ 60 -Gruppe im Vergleich mit der GFR < 60 -Gruppe vor [rel. Δ -LVEF; GFR < 60 vs. GFR ≥ 60 ; median, IQR; 0,0 % (0,0-28,0) vs. 21,0 % (0,0-50,0); $p < 0,001$] (siehe Abbildung 14).

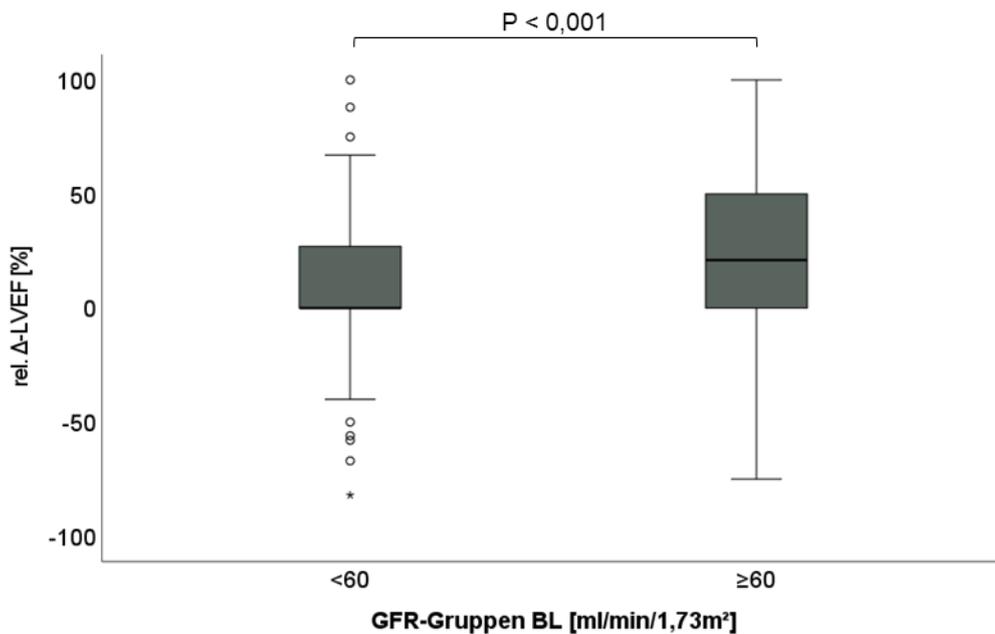


Abbildung 14. Relative LVEF-Änderung nach Nierenfunktion. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach GFR. Die relative LVEF-Zunahme ist bei der GFR ≥ 60 -Gruppe signifikant größer als bei der GFR < 60 -Gruppe ($p < 0,001$). Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

3.9.2 LVEF-Verlauf nach Nierenfunktion innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Nur für die GNICM-Gruppe lässt sich der Zusammenhang aus dem Gesamtkollektiv (vgl. 3.9.1) reproduzieren. Bei der GNICM zeigt sich eine signifikant größere absolute und relative LVEF-Zunahme bei GFR ≥ 60 ml/min/1,73m² im Vergleich zu GFR < 60 ml/min/1,73m². Innerhalb der ICM-Gruppe lässt sich kein Unterschied der absoluten oder relativen LVEF-Änderung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion feststellen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. LVEF-Änderung nach Nierenfunktion innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	BL-GFR	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	< 60	26	28,5 (25,0-35,0)	0,0 (-2,0-5,0)	0,137	0,0 (-8,8-17,0)	0,115
	≥ 60	77	35,0 (25,0-40,0)	0,0 (0,0-8,0)		0,0 (0,0-39,5)	
GNICM	< 60	38	35,0 (27,3-38,5)	0,0 (0,0-5,5)	0,003	0,0 (0,0-50,0)	0,006
	≥ 60	152	30,0 (25,0-37,8)	5,5 (0,0-15,0)		30,0 (0,0-69,5)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, GFR = glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m²], ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.10 Zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten besteht kein Unterschied hinsichtlich der LVEF-Änderung

3.10.1 LVEF-Verlauf nach BMI

Unterteilung der Patienten anhand des BMI in nicht-adipös (BMI < 30 kg/m²) und adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). Bei 14 Patienten kann der BMI zum BL-Zeitpunkt nicht bestimmt werden, sodass sich das Kollektiv für diese Fragestellung auf n = 290 verringert. Die BL-LVEF unterscheidet sich dabei nicht signifikant zwischen den Gruppen [BL-LVEF; BMI < 30 vs. BMI ≥ 30; median, IQR; 32,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0); p=0,804]. Die LVEF zeigt jeweils eine signifikante und klinisch relevante Zunahme sowohl bei den nicht-adipösen [n=205; BL-LVEF vs. FU-LVEF; 32,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 37,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001] als auch bei den adipösen Patienten [n=85; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 40,0 %-Pkt. (30,0-49,0); p<0,001] (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13. LVEF-Änderung nach BMI.

BMI [kg/m ²]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
< 30	205	32,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-10,0)	0,464	17,0 (0,0-43,5)	0,299
≥ 30	85	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-15,0)		20,0 (0,0-64,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, BMI = Body-Mass-Index. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

Die absolute LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [abs.Δ-LVEF; BMI < 30 vs. BMI ≥ 30; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-10,0) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-15,0); p=0,464] (siehe Abbildungen 15).

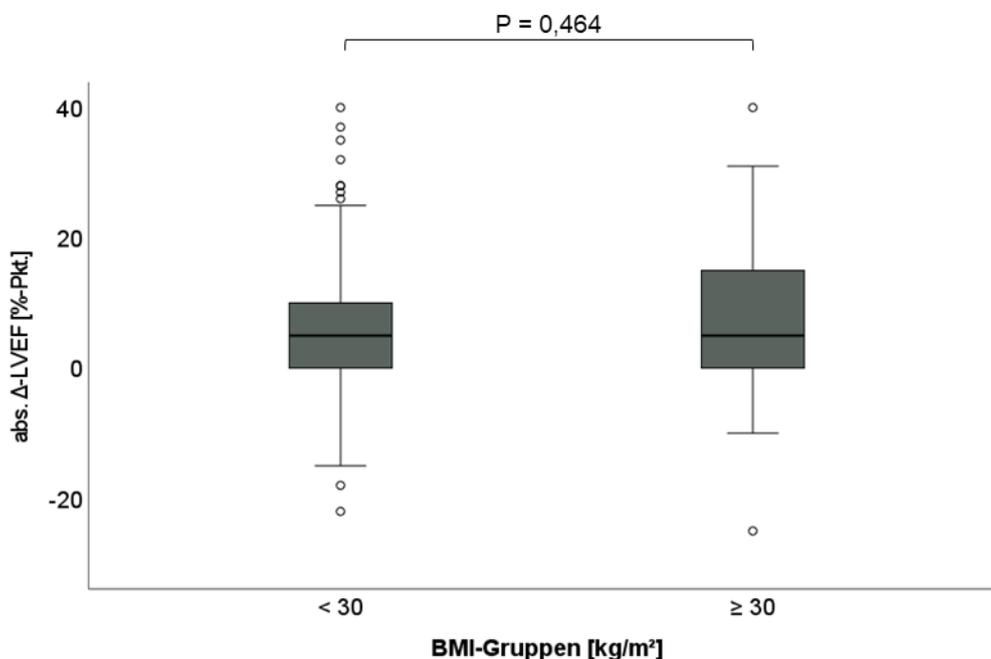


Abbildung 15. Absolute LVEF-Änderung nach Körpergewicht. Box-Plot mit Darstellung der absoluten LVEF-Änderung (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach BMI-Gruppen. Die absolute LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen nicht-adipösen und adipösen Patienten (p=0,464). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, BMI = Body-Mass-Index.

Auch die relative LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [rel.Δ-LVEF; BMI < 30 vs. BMI ≥ 30; median, IQR; 17,0 % (0,0-43,5) vs. 20,0 % (0,0-64,0); p=0,299] (siehe Abbildungen 16).

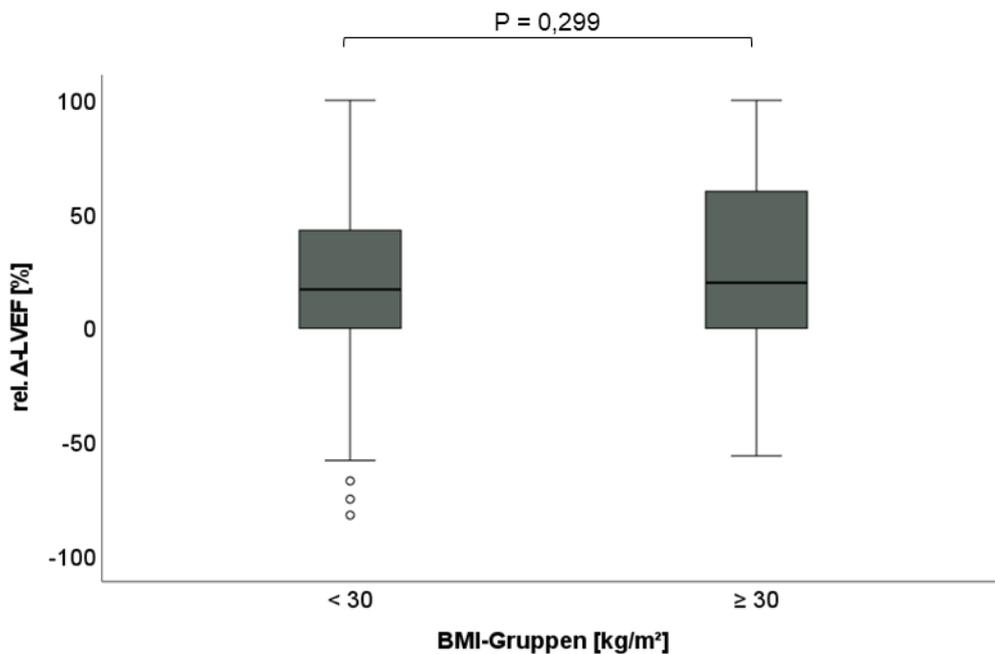


Abbildung 16. Relative LVEF-Änderung nach Körpergewicht. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach BMI-Gruppen. Die relative LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen nicht-adipösen und adipösen Patienten. Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BMI = Body-Mass-Index.

3.10.2 LVEF-Verlauf nach BMI innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Der fehlende Zusammenhang zwischen BMI und LVEF-Änderung aus der Gesamtkohorte (vgl. 3.10.1) stellt sich auch für die ätiologischen Hauptgruppen dar. So lassen sich weder bei ICM noch bei GNICM signifikante Unterschiede der absoluten oder relativen LVEF-Änderung im Vergleich zwischen nicht-adipösen und adipösen Patienten feststellen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14. LVEF-Änderung nach BMI innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	BMI [kg/m ²]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	< 30	78	34,0 (25,0-38,0)	0,5 (0,0-8,0)	0,435	1,5 (0,0-34,0)	0,298
	≥ 30	24	26,5 (23,5-40,0)	0,0 (0,0-4,5)		0,0 (0,0-17,0)	
GNICM	< 30	127	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-15,0)	0,360	20,0 (0,0-57,0)	0,100
	≥ 30	61	35,0 (25,0-38,0)	7,0 (0,0-15,0)		41,0 (0,0-73,5)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, BMI = Body-Mass-Index, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztest nach Mann-Whitney-U.

3.11 Beginn der Therapie mit Sac/Val innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose der Herzinsuffizienz ist mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme assoziiert als Therapiebeginn nach einem Jahr

3.11.1 LVEF-Verlauf nach Intervalllänge ED bis BL

Das Patientenkollektiv wird nach dem zeitlichen Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Beginn der Therapie mit Sac/Val (entspricht dem BL-Zeitpunkt) in die drei Intervallgruppen „1 Monat“, „2-12 Monate“ und „> 12 Monate“ unterteilt. Bei einem Patienten ist der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht bekannt, somit verringert sich die Patientenzahl für diese Auswertung auf n = 303. Die BL-LVEF unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [BL-LVEF; „1-Monat“ vs. „2-12 Monate“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-35,0) vs. 35,0 %-Pkt. (27,5-38,0) vs. 32,0 %-Pkt. (25,0-40,0), p=0,400]. Jede der drei Gruppen weist eine signifikante LVEF-Zunahme auf: „1 Monat“ [n=103; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-35,0) vs. 40,0 %-Pkt. (35,0-50,0); p<0,001], „2-12 Monate“ [n=33; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (27,5-38,0) vs. 40,0 %-Pkt. (35,0-49,0); p<0,001] und „> 12 Monate“ [n=167; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 32,0 %-Pkt. (25,0-40,0) vs. 35,0 %-Pkt. (27,0-43,0); p<0,001]. Die absoluten und relativen LVEF-Änderungen unterscheiden sich dabei signifikant zwischen den Gruppen mit jeweils größter Zunahme bei Intervalllänge „1 Monat“, gefolgt von „2-12 Monate“.

Bei Intervalllänge „> 12 Monate“ ergibt sich hingegen keine relevante LVEF-Zunahme [Δ -LVEF; „1-Monat“ vs. „2-12 Monate“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; abs. 10,0 %-Pkt. (4,0-17,0) vs. 7,0 %-Pkt. (2,5-14,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0); $p < 0,001$; rel. 43,0 % (14,0-75,0) vs. 32,0 % (13,5-67,5) vs. 0,0 % (0,0-29,0); $p < 0,001$] (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15. LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL.

Intervall ED bis BL [Monate]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
1	103	30,0 (25,0-35,0)	10,0 (4,0-17,0)		43,0 (14,0-75,0)	
2-12	33	35,0 (27,5-38,0)	7,0 (2,5-14,0)	<0,001	32,0 (13,5-67,5)	<0,001
> 12	167	32,0 (25,0-40,0)	0,0 (0,0-5,0)		0,0 (0,0-29,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, ED = Erstdiagnose. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander stellt sich dabei der Unterschied der absoluten LVEF-Änderung zwischen Intervalllänge „1 Monat“ gegenüber „> 12 Monate“ [abs. Δ -LVEF; „1 Monat“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; 10,0 %-Pkt. (4,0-17,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0); $p < 0,001$] und bei Intervalllänge „2-12 Monate“ gegenüber „> 12 Monate“ [abs. Δ -LVEF; „2-12 Monat“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; 7,0 %-Pkt. (2,5-14,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0); $p < 0,001$] als signifikant heraus. Der Unterschied der absoluten LVEF-Änderung zwischen Intervalllänge „1 Monat“ und „2-12 Monate“ ist hingegen nicht signifikant [abs. Δ -LVEF; „1 Monat“ vs. „2-12 Monate“; median, IQR; 10,0 %-Pkt. (4,0-17,0) vs. 0,0 %-Pkt. (0,0-5,0); $p = 0,550$] (siehe Abbildung 17).

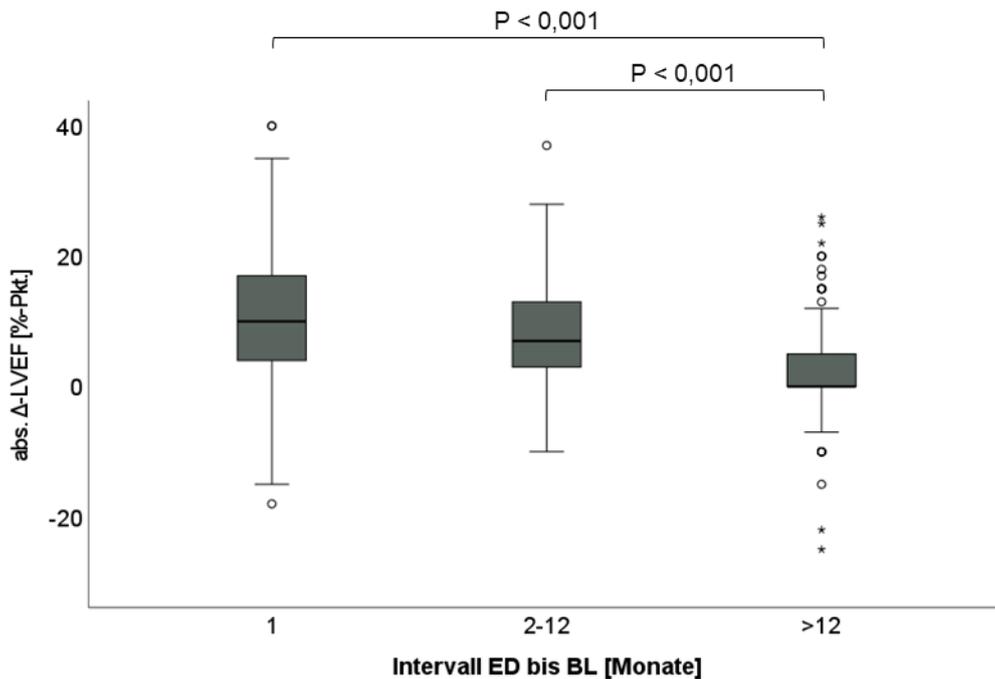


Abbildung 17. Absolute LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Intervalllänge ED bis BL. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der p-Wert angegeben. Es besteht eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme bei Intervalllänge „1 Monat“ gegenüber „> 12 Monate“ ($p < 0,001$) sowie zwischen Intervalllänge „2-12 Monate“ und „> 12 Monate“ ($p < 0,001$). Zwischen Intervalllänge „1 Monat“ und „2-12 Monate“ besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,550$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, ED = Erstdiagnose, BL = Baseline.

Die relativen LVEF-Änderungen spiegeln die Unterschiede der einzelnen Gruppen in gleicher Weise wider: die relativen LVEF-Änderungen unterscheiden sich signifikant zwischen Intervalllänge „1 Monat“ gegenüber „> 12 Monate“ [rel. Δ -LVEF; „1 Monat“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; 43,0 % (14,0-75,0) vs. 0,0% (0,0-29,0); $p < 0,001$] und bei Intervalllänge „2-12 Monate“ gegenüber „> 12 Monate“ [rel. Δ -LVEF; „2-12 Monate“ vs. „> 12 Monate“; median, IQR; 32,0 % (13,5-67,5) vs. 0,0 % (0,0-29,0); $p < 0,001$]. Zwischen Intervalllänge „1 Monat“ und „2-12 Monate“ besteht kein signifikanter Unterschied [rel. Δ -LVEF; „1 Monat“ vs. „2-12 Monate“; median, IQR; 43,0 % (14,0-75,0) vs. 32,0 % (13,5-67,5); $p = 0,651$] (siehe Abbildung 18).

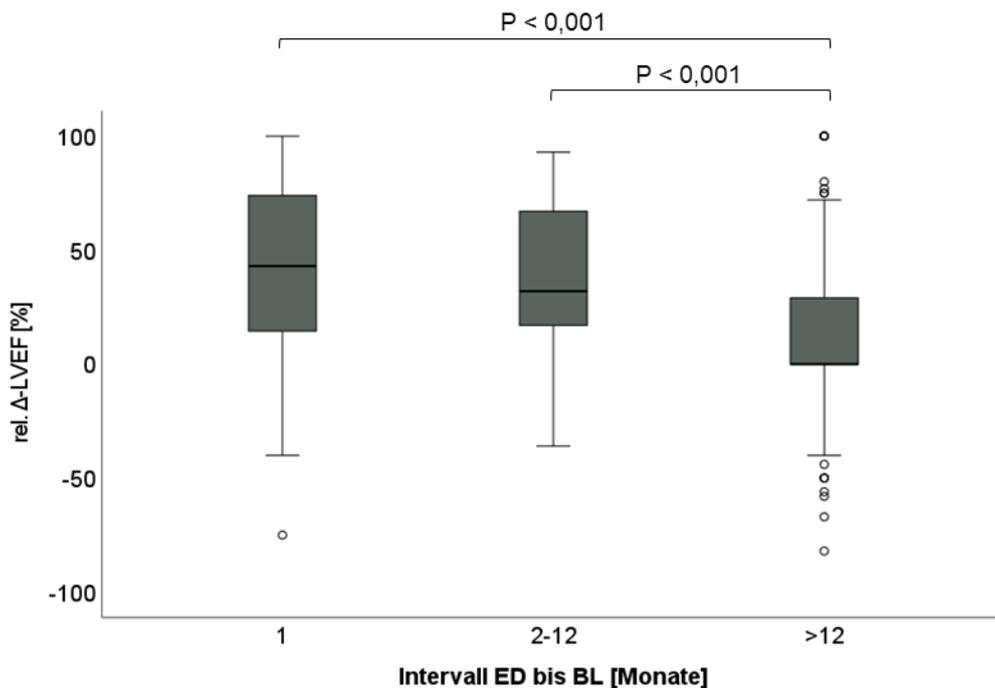


Abbildung 18. Relative LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Intervalllänge. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der p-Wert angegeben. Es besteht eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme bei Intervalllänge „1 Monat“ gegenüber „> 12 Monate“ ($p < 0,001$) sowie zwischen Intervalllänge „2-12 Monate“ und „> 12 Monate“ ($p < 0,001$). Zwischen Intervalllänge „1 Monat“ und „2-12 Monate“ besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,651$). Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, ED = Erstdiagnose, BL = Baseline.

Aufgrund vergleichbarer Ergebnisse der Intervallgruppen „1 Monat“ und „2-12 Monate“ werden diese für die folgenden Auswertungen als „ ≤ 12 Monate“ zusammengefasst und mit der Intervallgruppe „> 12 Monate“ verglichen.

3.11.2 LVEF-Verlauf nach Intervalllänge ED bis BL innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Die größere LVEF-Zunahme bei Intervalllänge „ ≤ 12 Monate“ gegenüber „> 12 Monate“ im Gesamtkollektiv findet sich nur innerhalb der GNICM-Gruppe wieder. Hier liegt eine signifikant größere absolute und relative LVEF-Zunahme bei Intervalllänge „ ≤ 12 Monate“ im Vergleich mit „> 12 Monate“ vor. Innerhalb der ICM-Gruppe hingegen liegt kein signifikanter Unterschied der absoluten und relativen LVEF-Änderung zwischen den Intervallgruppen vor (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16. LVEF-Änderung nach Intervalllänge ED bis BL innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiol.	ED- BL	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	≤ 12	32	35,0 (27,3-39,5)	2,5 (0,0-10,0)	0,129	14,5 (0,0-40,8)	0,125
	> 12	75	30,0 (25,0-38,0)	0,0 (0,0-5,0)		0,0 (0,0-30,0)	
GNICM	≤ 12	104	30,0 (25,0-35,0)	12,0 (5,0-18,0)	<0,001	51,5 (21,5-75,0)	<0,001
	> 12	92	33,0 (25,0-40,0)	0,0 (0,0-5,0)		0,0 (0,0-29,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Ätiol. = Ätiologie, ED-BL = Erstdiagnose bis Baseline (in Monaten). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.12 ARB/ACEI-naive Patienten zeigen eine signifikant größere LVEF-Zunahme als Patienten mit ARB/ACEI-Vorbehandlung

3.12.1 LVEF-Verlauf nach ARB/ACEI-Vorbehandlung

Es wird untersucht, ob eine der Therapieeinleitung mit Sac/Val vorangehende Behandlung mit ARB oder ACEI mit unterschiedlicher LVEF-Entwicklung einhergeht. Dazu wird zwischen Patienten ohne ARB/ACEI, mit ARB- und mit ACEI-Vorbehandlung unterschieden. Aufgrund fehlender Kenntnis der Vormedikation bei 15 Patienten verringert sich das Patientenkollektiv hier auf n = 289. Die Gruppe mit ARB-Vorbehandlung weist eine signifikant größere BL-LVEF auf als die Gruppe ohne ARB/ACEI-Vorbehandlung [BL-LVEF; ARB vs. keine; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (28,0-40,0) vs. 30,0 %-Pkt. (20,8-35,0); p<0,001] sowie die Gruppe mit ACEI-Vorbehandlung [BL-LVEF; ARB vs. ACEI; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (28,0-40,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-36,8); p=0,004]. Zwischen der Gruppe ohne ARB/ACEI-Vorbehandlung und der Gruppe mit ACEI-Vorbehandlung besteht kein signifikanter Unterschied der BL-LVEF [BL-LVEF; keine vs. ACEI; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (20,8-35,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-36,8); p=0,231]. Mit jeweils signifikantem Verlauf nimmt die LVEF bei der Gruppe ohne ARB/ACEI-Vorbehandlung [n=56; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (20,8-35,0) auf 40,0 %-Pkt. (32,3-47,3); p<0,001], der Gruppe mit ARB-

Vorbehandlung [n=101; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (28,0-40,0) vs. 38,0 %-Pkt. (30,0-48,0); p<0,001] sowie der Gruppe mit ACEI-Vorbehandlung [n=132; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-36,8) vs. 35,5 %-Pkt. (27,3-43,0); p<0,001] zu. Zwischen den drei Gruppen liegt ein signifikanter Unterschied der absoluten und relativen LVEF-Änderungen vor [Δ LVEF; keine vs. ARB vs. ACEI; median, IQR; abs. 10,0 %-Pkt. (0,0-17,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0); p<0,001; rel. 40,0 % (0,0-69,3) vs. 17,0 % (0,0-46,5) vs. 14,0 % (0,0-40,0); p=0,009] (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI.

ARB/ACEI	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
keine	56	30,0 (20,8-35,0)	10,0 (0,0-17,0)		40,0 (0,0-69,3)	
ARB	101	35,0 (28,0-40,0)	3,0 (0,0-10,0)	0,001	17,0 (0,0-46,5)	0,009
ACEI	132	30,0 (25,0-36,8)	3,0 (0,0-10,0)		14,0 (0,0-40,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen zeigt sich bei fehlender ARB/ACEI-Vorbehandlung eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme sowohl gegenüber der Gruppe mit ARB-Vorbehandlung [abs. Δ -LVEF; keine vs. ARB; median, IQR; 10,0 %-Pkt. (0,0-17,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0); p=0,001] als auch gegenüber der Gruppe mit ACEI-Vorbehandlung [abs. Δ -LVEF; keine vs. ACEI; median, IQR; 10,0 %-Pkt. (0,0-17,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0); p<0,001]. Zwischen ARB- und ACEI-Vorbehandlung besteht hingegen kein Unterschied der absoluten LVEF-Änderung [abs. Δ -LVEF; ARB vs. ACEI; median, IQR; 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0) vs. 3,0 %-Pkt. (0,0-10,0); p=0,997] (siehe Abbildungen 19).

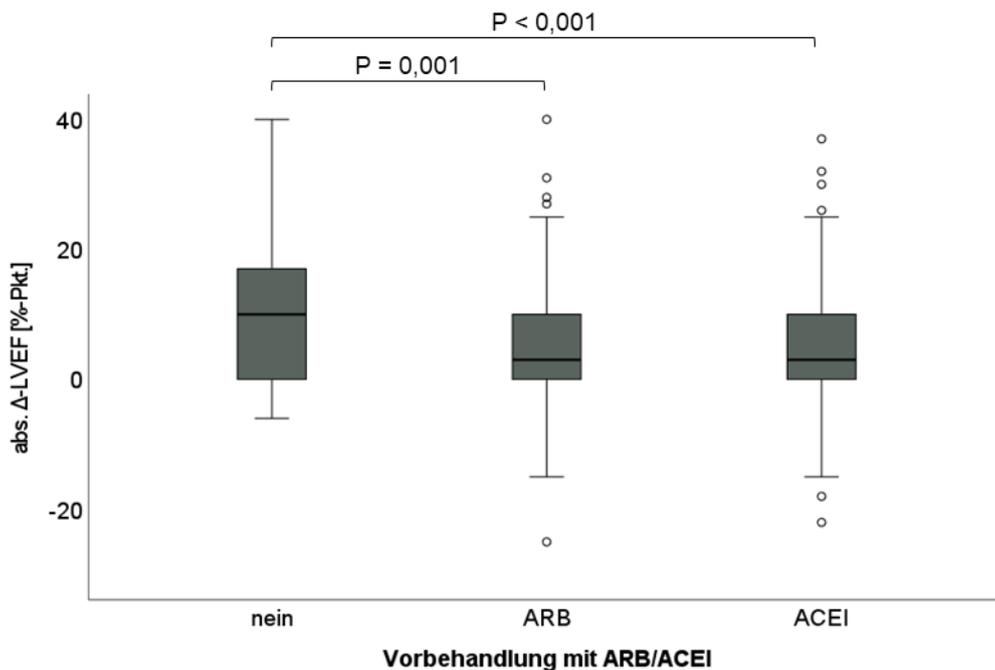


Abbildung 19. Absolute LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der P-Wert angegeben. ARB/ACEI-naive Patienten zeigen eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme als ARB- ($p=0,001$) oder ACEI- ($p<0,001$) vorbehandelte Patienten. Zwischen ARB- und ACEI- vorbehandelten Patienten besteht hingegen kein Unterschied ($p=0,997$). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor.

Die relativen LVEF-Änderungen verhalten sich gleichsinnig zu den absoluten LVEF-Änderungen. Bei fehlender ARB/ACEI-Vorbehandlung ergibt sich eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme sowohl gegenüber der Gruppe mit ARB-Vorbehandlung [rel. Δ -LVEF; keine vs. ARB; median, IQR; 40,0 % (0,0-69,3) vs. 17,0 % (0,0-46,5); $p=0,012$] als auch gegenüber der Gruppe mit ACEI-Vorbehandlung [rel. Δ -LVEF; keine vs. ACEI; median, IQR; 40,0 % (0,0-69,3) vs. 14,0 % (0,0-40,0); $p=0,003$]. Zwischen ARB- und ACEI-Vorbehandlung besteht hingegen kein Unterschied der relativen LVEF-Änderung [rel. Δ -LVEF; ARB vs. ACEI; median, IQR; 17,0 % (0,0-46,5) vs. 14,0 % (0,0-40,0); $p=0,637$] (siehe Abbildungen 20).

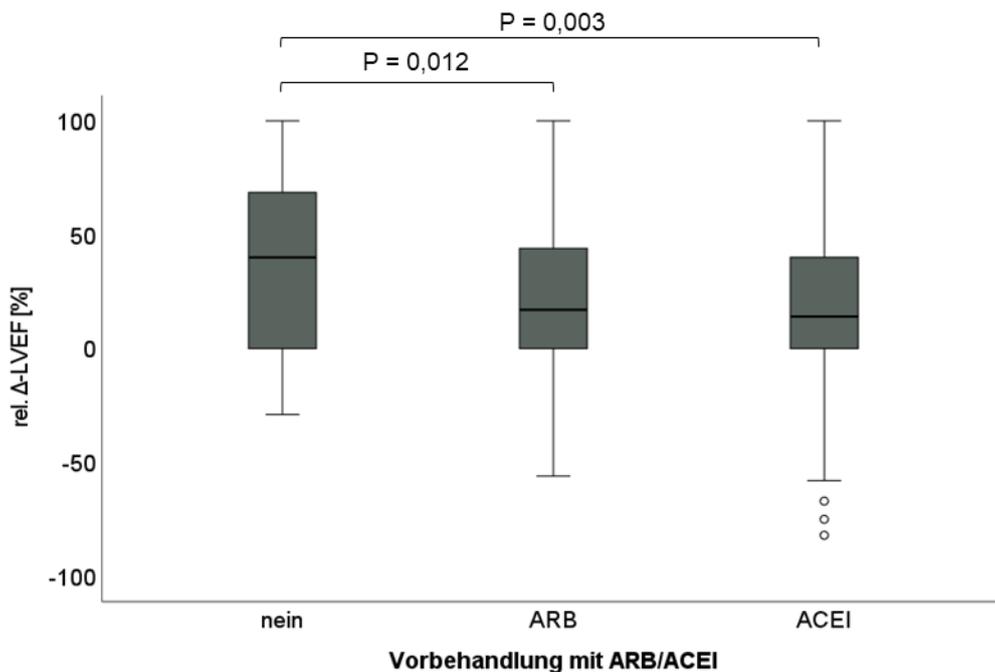


Abbildung 20. Relative LVEF-Änderung nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI. Box-Plot mit medianen relativen LVEF-Änderungen nach Vorbehandlung mit ARB/ACEI. Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor.

Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse zwischen ARB- und ACEI-Vorbehandlung werden diese im Folgenden zusammengefasst und nur zwischen ARB/ACEI-vorbehandelten und ARB/ACEI-naiven Patienten unterschieden.

3.12.2 LVEF-Verlauf nach ARB/ACEI-Vorbehandlung innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Der signifikant größere LVEF-Zuwachs bei ARB/ACEI-naiven gegenüber ARB/ACEI-vorbehandelten Patienten in der Gesamtkohorte (vgl. 3.12.1) spiegelt sich nur innerhalb der GNICM-Gruppe wider. Hier liegt eine signifikant größere absolute und relative LVEF-Zunahme bei der Gruppe ohne ARB/ACEI-Vorbehandlung gegenüber der Gruppe mit ARB/ACEI-Vorbehandlung vor. Innerhalb der ICM-Gruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied der LVEF-Änderung bei Unterscheidung einer ARB/ACEI-Vorbehandlung (Tabelle 18).

Tabelle 18. LVEF-Änderung nach ARB/ACEI-Vorbehandlung innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	ARB/ ACEI	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	nein	17	31,0 (21,5-36,5)	2,0 (0,0-10,0)	0,529	10,0 (0,0-40,5)	0,651
	ja	86	30,5 (25,0-38,5)	0,0 (0,0-7,0)		0,0 (0,0-32,0)	
GNICM	nein	39	30,0 (20,0-35,0)	15,0 (5,0-20,0)	<0,001	50,0 (20,0-72,0)	0,003
	ja	147	33,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-12,0)		20,0 (0,0-59,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.13 Eine mittlere und hohe Sac/Val-Dosis bei FU geht mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme einher als eine geringe Dosis

3.13.1 LVEF-Verlauf nach Sac/Val-Dosis bei FU

Es wird untersucht, ob ein Unterschied der LVEF-Entwicklung in Abhängigkeit von der Sac/Val-Dosis zum FU-Zeitpunkt besteht. Die Patienten werden entsprechend der Sac/Val-Dosis in die drei Gruppen mit geringer Dosis bzw. 50-100 mg (1x24/26 mg bis 2x24/26 mg), mittlerer Dosis bzw. 150-200 mg (3x24/26 mg bis 2x49/51 mg) und hoher Dosis bzw. 300-400 mg (3x49/51 mg bis 2x97/103 mg) aufgeteilt. Bei fehlender Kenntnis der FU-Dosis bei einem Patienten verringert sich die Patientenzahl auf n = 303. Die BL-LVEF weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf [BL-LVEF; „50-100 mg“ vs. „150-200 mg“ vs. „300-400 mg“; median, IQR; 33,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-39,0) vs. 35,0 %-Pkt. (25,8-35,0); p = 0,827]. Die LVEF nimmt bei jeder Gruppe signifikant zu, bei „50-100 mg“ [n=148; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 33,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 35,0 %-Pkt. (30,0-45,0); p<0,001], bei „150-200 mg“ [n=99; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-39,0) vs. 38,0 %-Pkt. (30,0-48,0); p<0,001] und bei „300-400 mg“ [n=56; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 35,0 %-Pkt. (25,8-35,0) vs. 40,0 %-Pkt. (35,0-47,8); p<0,001]. Sowohl die absoluten als auch die relativen LVEF-Änderungen

unterscheiden sich dabei signifikant zwischen den Gruppen [Δ -LVEF; „50-100 mg“ vs. „150-200 mg“ vs. „300-400 mg“; median, IQR; abs. 2,0 %-Pkt. (0,0-9,8) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-13,0) vs. 7,0 %-Pkt. (0,0-16,5); $p=0,015$; rel. 6,5 % (0,0-41,0) vs. 28,0 % (0,0-53,0) vs. 33,0 % (0,0-70,3); $p=0,016$] (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19. LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU.

FU-Dosis [mg]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
50-100	148	33,0 (25,0-38,0)	2,0 (0,0-9,8)		6,5 (0,0-41,0)	
150-200	99	30,0 (25,0-39,0)	5,0 (0,0-13,0)	0,015	28,0 (0,0-53,0)	0,016
300-400	56	35,0 (25,8-35,0)	7,0 (0,0-16,5)		33,0 (0,0-70,3)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, FU = Follow-Up. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen besteht dabei eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme sowohl der Gruppe mit mittlerer Dosis gegenüber der Gruppe mit geringer Dosis [abs. Δ -LVEF; „150-200 mg“ vs. „50-100 mg“; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-13,0) vs. 2,0 %-Pkt. (0,0-9,8); $p=0,022$] als auch der Gruppe mit hoher Dosis gegenüber der Gruppe mit geringer Dosis [abs. Δ -LVEF; „300-400 mg“ vs. „50-100 mg“; median, IQR; 7,0 %-Pkt. (0,0-16,5) vs. 2,0 %-Pkt. (0,0-9,8); $p=0,014$]. Zwischen den Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis besteht hingegen kein signifikanter Unterschied [abs. Δ -LVEF; „150-200 mg“ vs. „300-400 mg“; median, IQR; 5,0 %-Pkt. (0,0-13,0) vs. 7,0 %-Pkt. (0,0-16,5); $p=0,606$] (siehe Abbildungen 21).

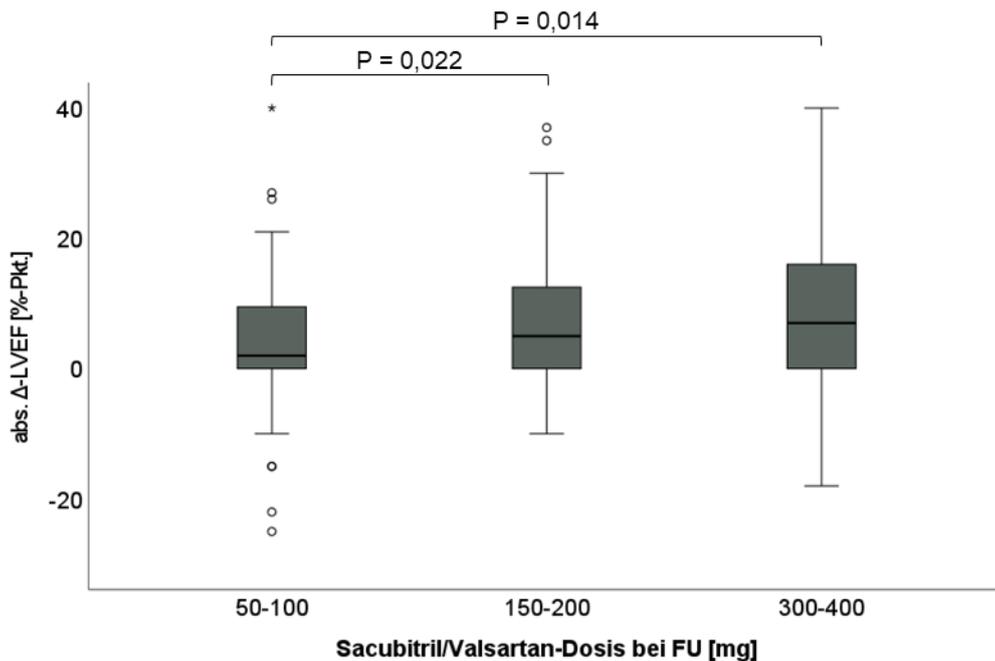


Abbildung 21. Absolute LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Sac-/Val-Dosis bei FU. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der P-Wert angegeben. Es zeigt sich jeweils eine signifikant größere absolute LVEF-Zunahme bei mittlerer ($p=0,022$) und hoher ($p=0,014$) gegenüber geringer Sac/Val-Dosis. Zwischen mittlerer und hoher Sac/Val-Dosis besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,606$). Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, FU = Follow-Up.

In vergleichbarer Weise besteht auch eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme bei der Gruppe mit mittlerer Dosis gegenüber der Gruppe mit geringer Dosis [rel. Δ -LVEF; „150-200 mg“ vs. „50-100 mg“; median, IQR; 28,0 % (0,0-53,0) vs. 6,5 % (0,0-41,0); $p=0,018$] und der Gruppe mit hoher Dosis gegenüber der Gruppe mit geringer Dosis [rel. Δ -LVEF; „300-400 mg“ vs. „50-100 mg“; median, IQR; 33,0 % (0,0-70,3) vs. 6,5 % (0,0-41,0); $p=0,020$]. Zwischen den Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis besteht hingegen kein signifikanter Unterschied [rel. Δ -LVEF; „150-200 mg“ vs. „300-400 mg“; median, IQR; 28,0 % (0,0-53,0) vs. 33,0 % (0,0-70,3); $p=0,726$] (siehe Abbildungen 22).

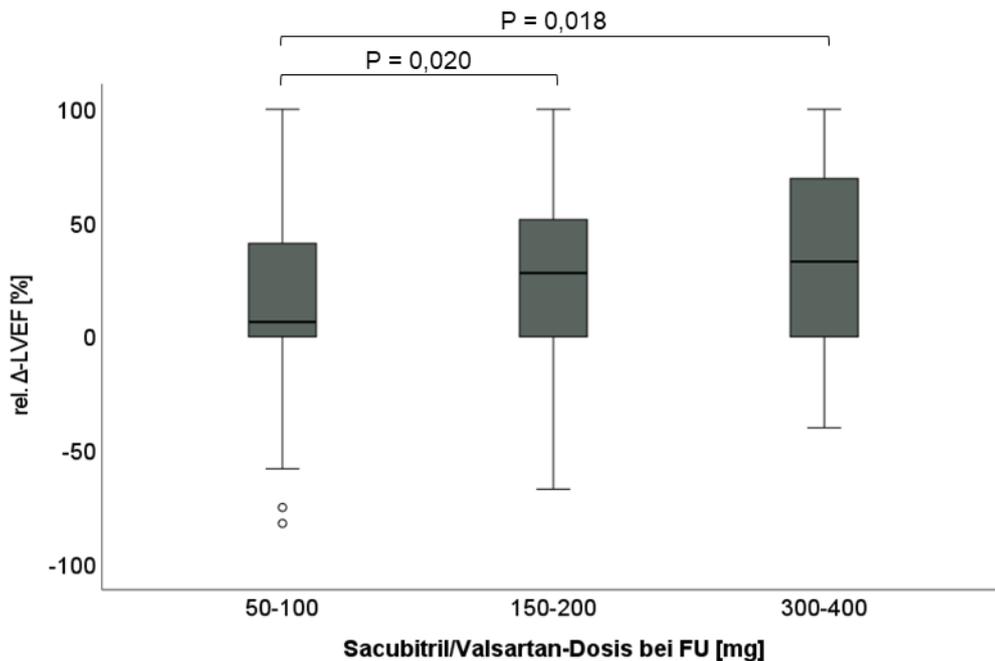


Abbildung 22. Relative LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis bei FU. Box-Plot mit relativen LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) aufgeteilt nach Sac-/Val-Dosis bei FU. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ist der P-Wert angegeben. Es zeigt sich jeweils eine signifikant größere relative LVEF-Zunahme bei mittlerer ($p=0,020$) und hoher ($p=0,018$) gegenüber geringer Sac/Val-Dosis. Zwischen mittlerer und hoher Sac/Val-Dosis besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,726$). Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, FU = Follow-Up.

Aufgrund ähnlicher Ergebnisse bei mittlerer und hoher Dosis werden diese in den folgenden Auswertungen als „150-400 mg“ zusammengefasst und mit der Gruppe „50-100 mg“ verglichen.

3.13.2 LVEF-Verlauf nach Sac/Val-Dosis innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Der signifikant größere absolute und relative LVEF-Zuwachs bei höherer im Vergleich zu geringer Sac/Val-Dosis in der Gesamtkohorte (vgl. 3.13.1) lässt sich bei Unterscheidung der ätiologischen Hauptgruppen nur für GNICM reproduzieren. Demgegenüber liegt bei ICM kein signifikanter Unterschied der absoluten und relativen LVEF-Änderung bei Vergleich geringer mit höherer Sac/Val-Dosis vor (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20. LVEF-Änderung nach Sac/Val-Dosis innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiol.	Dosis [mg]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
ICM	50-100	53	35,0 (25,0-39,0)	2,0 (0,0-7,5)	0,429	7,0 (0,0-40,0)	0,254
	150-400	54	30,5 (25,0-35,0)	0,0 (0,0-7,3)		0,0 (0,0-28,3)	
GNICM	50-100	95	33,0 (25,0-38,0)	2,0 (0,0-10,0)	<0,001	6,0 (0,0-48,0)	<0,001
	150-400	101	32,0 (25,0-38,0)	10,0 (4,0-17,0)		40,0 (18,0-71,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, FU = Follow-Up, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U.

3.14 Unterschiede der Länge des Untersuchungszeitraums BL bis FU sind nicht mit Unterschieden der LVEF-Änderung assoziiert

Dem retrospektiven Studiendesign geschuldet war man bei der Auswahl des individuellen Follow-Up-Zeitpunkts auf die vorhandenen Wiedervorstellungen limitiert. Hieraus ergeben sich deutliche interindividuelle Unterschiede der Intervalllänge zwischen BL und FU (siehe Abbildung 23). Bedingt durch das Bestreben den FU-Zeitpunkt möglichst nahe bei 12 Monaten zu wählen, ergibt sich um die 12-Monats-Marke eine entsprechende Häufung. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel bei Intervalllängen zwischen einem und vier Monaten ergibt sich dadurch, dass in vielen Fällen nach stationärer Therapieeinleitung mit Sac/Val eine einmalige Wiedervorstellung nach diesem Zeitraum erfolgt und die weiteren Kontrollen anschließend im niedergelassenen Bereich stattfinden. Es ist daher von besonderem Interesse, ob die Intervalllänge BL bis FU mit unterschiedlichen LVEF-Verläufen assoziiert sind.

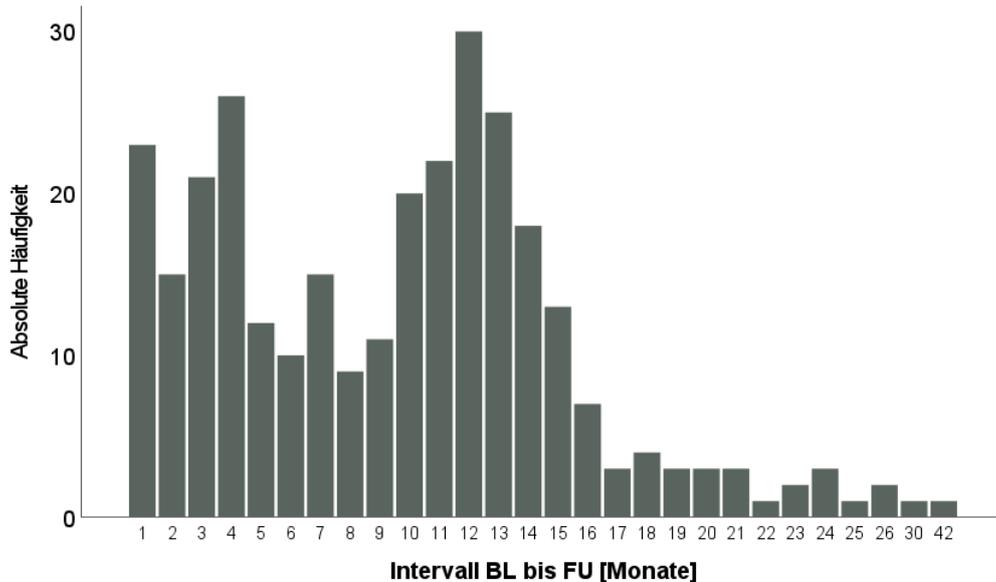


Abbildung 23. Häufigkeitsverteilung nach Intervalllänge BL bis FU. Balkendiagramm mit Darstellung der jeweiligen absoluten Fallzahlen nach Intervalllänge BL bis FU. Die Fälle bilden zwei Häufigkeitsgipfel; den ersten bei Intervalllängen zwischen einem und vier Monaten und einen weiteren mit Gauß'schem Verteilungsmuster um die Intervalllänge 12 Monate. BL = Baseline, FU = Follow-Up.

3.14.1 LVEF-Verlauf nach Intervall BL bis FU

Anhand der Intervalllänge zwischen BL und FU wird das Gesamtkollektiv in die drei Gruppen „ ≤ 5 Monate“, „6-11 Monate“ und „ > 11 Monate“ unterteilt. Die BL-LVEF unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [BL-LVEF; „ ≤ 5 Monate“ vs. „6-11 Monate“ vs. „ > 11 Monate“; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 33,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0); $p=0,862$]. Die LVEF nimmt jeweils signifikant zu; bei „ ≤ 5 Monate“ [n=97; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) vs. 38,0 %-Pkt. (30,0-46,0); $p<0,001$], bei „6-11 Monate“ [n=87; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 33,0 %-Pkt. (25,0-38,0) auf 40,0 %-Pkt. (30,0-45,0); $p<0,001$] und bei „ > 11 Monate“ [n=120; BL-LVEF vs. FU-LVEF; median, IQR; 30,0 %-Pkt. (25,0-38,0) auf 35,0 %-Pkt. (30,0-45,0); $p<0,001$]. Weder die absoluten noch die relativen LVEF-Änderungen unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen [Δ -LVEF; „ ≤ 5 Monate“ vs. „6-11 Monate“ vs. „ > 11 Monate“; median, IQR; abs. 5,0 %-Pkt. (0,0-10,5) vs. 5,0 %-Pkt. (0,0-12,0) vs. 4,0 %-Pkt. (0,0-11,5); $p=0,674$; rel. 20,0 % (0,0-50,0) vs. 17,0 % (0,0-50,0) vs. 17,0 % (0,0-50,0); $p=0,699$] (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21. LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU.

Intervall BL bis FU [Monate]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ -LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ -LVEF [%]	P
≤ 5	97	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-10,5)		20,0 (0,0-50,0)	
6-11	87	33,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-12,0)	0,674	17,0 (0,0-50,0)	0,699
> 11	120	30,0 (25,0-38,0)	4,0 (0,0-11,5)		17,0 (0,0-50,0)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, FU = Follow-Up. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

Zwischen den einzelnen Gruppen unterschiedlicher Intervalllänge besteht kein signifikanter Unterschied der absoluten LVEF-Änderung (siehe Abbildung 24).

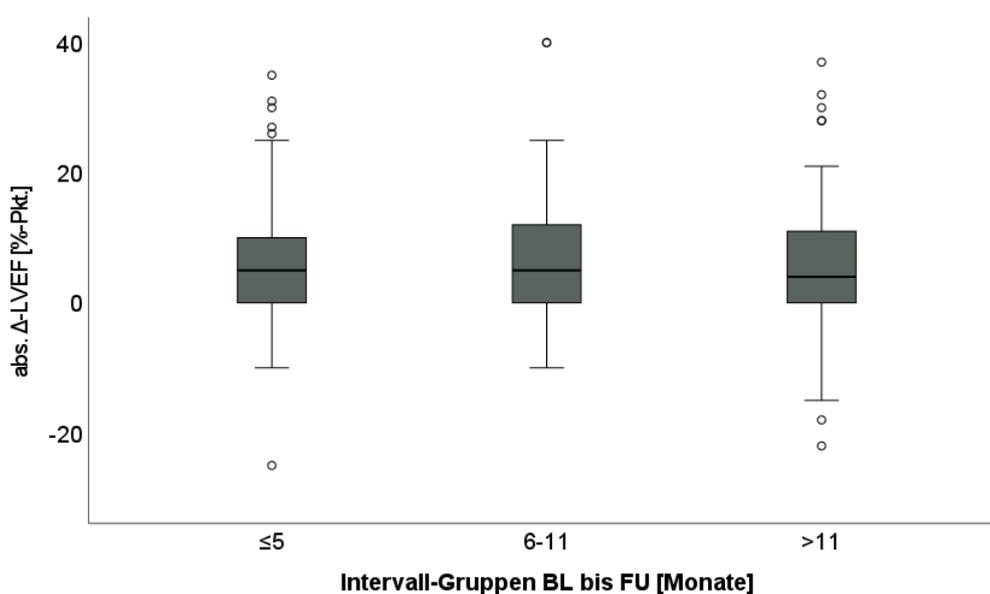


Abbildung 24. Absolute LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU. Box-Plot mit absoluten LVEF-Änderungen (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) gruppiert nach Intervalllänge BL bis FU. Die absolute LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Intervall-Gruppen. Abs. = absolut, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, Pkt. = Punkte, BL = Baseline, FU = Follow-Up.

Auch die relative LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen unterschiedlicher Intervalllänge (siehe Abbildung 25).

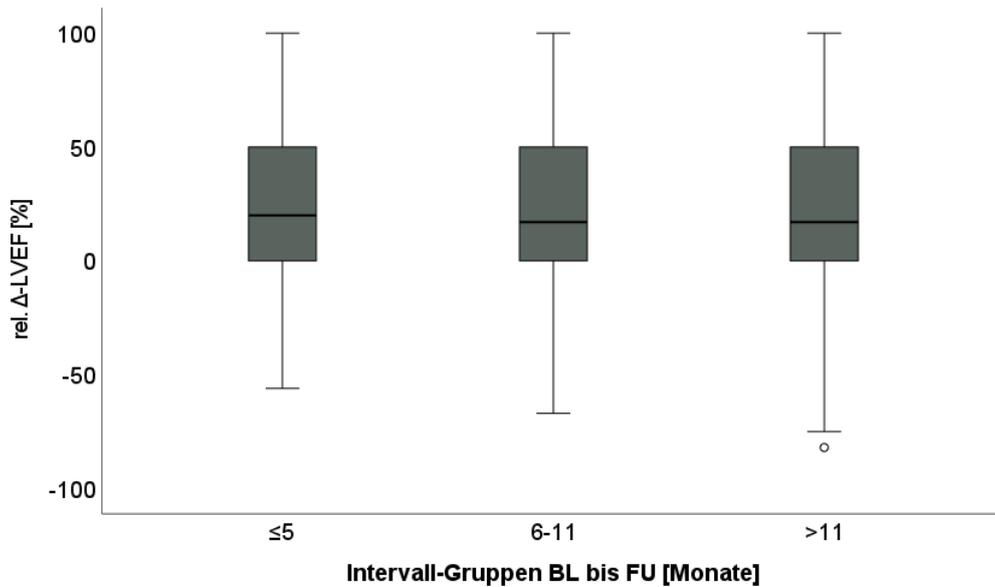


Abbildung 25. Relative LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU. Box-Plot mit Darstellung der relativen LVEF-Änderung (Median, IQR, Minimum/Maximum und Ausreißer) gruppiert nach Intervalllänge BL bis FU. Die relative LVEF-Änderung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Intervall-Gruppen. Rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ -LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, FU = Follow-Up.

3.14.2 LVEF-Verlauf nach Intervalllänge BL bis FU innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe

Vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv (vgl. 3.14.1) ergibt sich auch bei Unterscheidung nach ätiologischer Hauptgruppe weder innerhalb der ICM noch der GNICM ein signifikanter Unterschied der LVEF-Entwicklung in Abhängigkeit von der Intervalllänge BL bis FU (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22. LVEF-Änderung nach Intervalllänge BL bis FU innerhalb der ätiologischen Hauptgruppe.

Ätiologie	BL bis FU [Monate]	N	BL-LVEF [%-Pkt.]	abs. Δ-LVEF [%-Pkt.]	P	rel. Δ-LVEF [%]	P
ICM	≤ 5	22	35,0 (27,8-40,0)	5,0 (0,0-8,0)		17,5 (0,0-41,0)	
	6-11	31	30,0 (25,0-38,0)	2,0 (0,0-5,0)	0,360	7,0 (0,0-29,0)	0,291
	> 11	54	30,0 (25,0-35,8)	0,0 (-1,8-8,0)		0,0 (-8,0-32,3)	
GNICM	≤ 5	75	30,0 (25,0-38,0)	5,0 (0,0-12,0)		20,0 (0,0-53,0)	
	6-11	56	35,0 (25,0-37,0)	5,5 (0,0-15,0)	0,658	28,5 (0,0-70,3)	0,641
	> 11	66	30,0 (25,0-40,0)	5,0 (0,0-15,0)		29,0 (0,0-67,3)	

Angabe der Fallzahl N und Merkmalsausprägungen als Median; IQR (Q1/Q3). Abs. = absolut, rel. = relativ, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Δ-LVEF = LVEF-Änderung, BL = Baseline, FU = Follow-Up, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis.

3.15 Ätiologie, Nierenfunktion, Intervalllänge ED bis BL und ARB/ACEI-Vorbehandlung sind unabhängige Prädiktoren der LVEF-Änderung

Patienteneigenschaften, die in den Ergebnisteilen 3.4 bis 3.14 mit Unterschieden des LVEF-Verlaufs assoziiert sind, werden im Folgenden in einer multiplen linearen Regression auf ihren Vorhersagewert und ihre wechselseitige Abhängigkeit im Hinblick auf die LVEF-Entwicklung untersucht.

3.15.1 Lineare Regression im Gesamtkollektiv

Das Kriterium absolute LVEF-Änderung wird anhand der Prädiktoren Ätiologie (ICM/GNICM), Alter (Jahre, kontinuierlich), GFR (ml/min/1,73m², kontinuierlich), Intervalllänge ED bis BL (Monate, kontinuierlich), Vorbehandlung mit ARB/ACEI (nein/ja) und Sac/Val-Dosis bei FU (50-100 mg/150-400 mg) untersucht (siehe Tabelle 23). Das Gesamtmodell hat mit einem R² = 0,215 (korrigiertes R² = 0,197) eine moderate Varianzaufklärung. Die Prädiktoren sagen das Kriterium absolute LVEF-Änderung dabei statistisch signifikant voraus (p <0,001).

Tabelle 23. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung im Gesamtkollektiv.

	RegressionskoeffizientB (95%-CI)	Standardisierter Koeffizient Beta	P
(konstante)	4,783 (-3,113-12,678)		
Ätiologie (ICM/GNICM)	3,321 (1,303-5,339)	0,180	0,001
Alter [Jahre]	-0,023 (-0,104-0,057)	-0,034	0,572
GFR [ml/min/1,73m ²]	0,051 (0,004-0,098)	0,127	0,034
Intervalllänge ED bis BL [Monate]	-0,023 (-0,034--0,012)	-0,241	<0,001
ARB/ACEI-Vortherapie (nein/ja)	-3,468 (-5,979--0,956)	-0,154	0,007
Sac/Val-Dosis bei FU (≤/ >100 mg/d)	1,906 (-0,087-3,899)	0,107	0,061

Angabe der RegressionskoeffizientenB (95%-Konfidenzintervall) und der standardisierten Koeffizienten Beta der absoluten LVEF-Änderung für die jeweiligen Prädiktoren. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICM = ischämische Herzerkrankung, GNICM = gemischt ischämische/nicht-ischämische und rein nicht-ischämische Herzerkrankung. GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ED = Erstdiagnose, BL = Baseline, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Sac/Val = Sacubitril/Valsartan. Signifikante Werte sind fettgedruckt.

Die zu erwartende absolute LVEF-Änderung wird in diesem Regressionsmodell anhand folgender Regressionsgleichung berechnet:

$$\text{Abs. } \Delta\text{-LVEF [\%-\text{Punkte}] = 3,321 \text{ (wenn Ätiologie =GNICM)} - 0,023 \times \text{Alter [Jahre]} + 0,051 \times \text{GFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} - 0,023 \times \text{Intervalllänge ED bis BL [Monate]} - 3,468 \text{ (wenn Vorbehandlung mit ARB/ACEI = ja)} + 1,906 \text{ (wenn Sac/Val-Dosis 150 bis 400 mg)} + 4,783$$

Unter den in Tabelle 23 aufgeführten Prädiktoren wird die absolute LVEF-Änderung statistisch signifikant von der Zugehörigkeit zur ätiologischen Hauptgruppe (ICM/GNICM), einer Vorbestehenden Therapie mit ARB/ACEI, der Intervalllänge zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und BL sowie der GFR vorhergesagt, während sich das Alter sowie die Sac/Val-Dosis bei FU als ungeeignete Vorhersageparameter herausstellen. Die beiden dichotom-nominalskalierten Prädiktoren „Vorbehandlung mit ARB/ACEI (nein/ja)“ und „Ätiologie (ICM/GNICM)“ weisen dabei den größten absoluten Regressionskoeffizienten auf. Bei Vorliegen einer GNICM würde man ungeachtet weiterer Prädiktoren eine absolute LVEF-Zunahme von 3,321 %-Punkten erwarten. Bei vorbestehender ARB- oder ACEI-Therapie wird eine absolute LVEF-Abnahme von 3,468 %-Punkten vorhergesagt. Der Prädiktor Intervalllänge

ED bis BL [Monate] weist als kontinuierlicher Parameter nur einen geringen absoluten Regressionskoeffizienten auf. So lässt ein um einen Monat längeres Intervall nur eine absolute LVEF- Abnahme von 0,023 %-Punkten erwarten. Bei Betrachtung des standardisierten Koeffizienten weist dieser Prädiktor jedoch den größten Wert auf. Eine Zunahme des Intervalls von einer Standardabweichung führt zu einer absoluten LVEF-Abnahme von 0,241 %-Punkten (siehe Tabelle 23).

3.15.2 Lineare Regression nach ätiologischen Hauptgruppen

Im Folgenden wird das Regressionsmodell und seine Prädiktoren getrennt nach ätiologischer Hauptgruppe (ICM/GNICM) betrachtet. Für die ICM stellt sich das Regressionsmodell bei fehlender Signifikanz ($p = 0,272$) und schwacher ($R^2 = 0,065$) bzw. fehlender (korrigiertes $R^2 = 0,015$) Varianzaufklärung als ungeeignet heraus. Auch keiner der Einzelfaktoren erreicht statistische Signifikanz (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung bei ICM.

	RegressionskoeffizientB (95%-CI)	Standardisierter Koeffizient Beta	P
(konstante)	1,647 (-10,385-13,679)		
Alter [Jahre]	0,022 (-0,107-0,151)	0,037	0,735
GFR [ml/min/1,73m ²]	0,038 (-0,028-0,104)	0,123	0,256
Intervalllänge ED bis BL [Monate]	-0,013 (-0,027-0,002)	-0,179	0,086
ARB/ACEI-Vortherapie (nein/ja)	-1,682 (-5,351-1,986)	-0,093	0,365
Sac/Val-Dosis bei FU (\leq / $>$ 100 mg/d)	-0,967 (-3,626-1,692)	-0,073	0,472

Angabe der RegressionskoeffizientenB (95%-Konfidenzintervall) und der standardisierten Koeffizienten Beta der absoluten LVEF-Änderung für die einzelnen Prädiktoren innerhalb der ICM-Gruppe. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ED = Erstdiagnose, BL = Baseline, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Sac/Val = Sacubitril/Valsartan.

Für die GNICM hingegen zeigt das Modell mit einem $R^2 = 0,242$ (korrigiertes $R^2 = 0,218$) eine moderate Varianzaufklärung mit signifikantem Vorhersagewert der Prädiktoren ($p < 0,001$). Ähnlich dem Gesamtmodell erweisen sich auch hier das Alter als schwacher und „Intervalllänge ED bis BL“ sowie „Vorbehandlung mit

ARB/ACEI“ als starke Prädiktoren. Anders als im Gesamtkollektiv ist hier jedoch der Vorhersagewert der GFR nicht signifikant, während dies für „Sac/Val -Dosis bei FU“ zutrifft (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25. Lineare Regression der absoluten LVEF-Änderung bei GNICM.

	RegressionskoeffizientB (95%-CI)	Standardisierter Koeffizient Beta	P
(konstante)	8,526 (-1,363-18,415)		
Alter [Jahre]	-0,025 (-0,127-0,077)	-0,037	0,624
GFR [ml/min/1,73m ²]	0,051 (-0,013-0,114)	0,118	0,116
Intervalllänge ED bis BL [Monate]	-0,029 (-0,045--0,014)	-0,275	<0,001
ARB/ACEI-Therapie (nein/ja)	-4,219 (-7,517--0,921)	-0,179	0,012
Sac/Val-Dosis bei FU (≤/≥100 mg/d)	3,385 (0,577-6,192)	0,176	0,018

Angabe der RegressionskoeffizientenB (95%-Konfidenzintervall) und der standardisierten Koeffizienten Beta der absoluten LVEF-Änderung für die einzelnen Prädiktoren innerhalb der GNICM-Gruppe. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ED = Erstdiagnose, BL = Baseline, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Sac/Val = Sacubitril/Valsartan. Signifikante Werte sind fettgedruckt.

4 Diskussion

In der vorgelegten retrospektiven Studie konnten wir in unserem unselektierten, konsekutivem Patientenkollektiv mit systolischer linksventrikulärer Herzinsuffizienz unter Therapie mit Sac/Val Patienteneigenschaften identifizieren, die mit günstigem Verlauf der LVEF-Entwicklung assoziiert sind. Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Einzelnen diskutiert, mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen und auch im Hinblick auf Einschränkungen der Aussagekraft durch das retrospektive Studiendesign beleuchtet werden.

4.1 Etablierung eines erweiterten Risikoassessment – Bedeutung der absoluten und relativen LVEF-Änderung

Die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen absoluter und relativer LVEF-Änderung an unserem Patientenkollektiv legen den Schluss nahe, dass die relative LVEF-Änderung eine über das Spektrum der BL-LVEF konstantere Bewertung des LVEF-Verlaufs erlaubt und somit insbesondere bei Vergleichen zwischen Gruppen mit unterschiedlicher BL-LVEF der absoluten LVEF-Änderung überlegen ist. Im Rahmen von echokardiographischen Verlaufskontrollen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz könnte die Bestimmung der relativen LVEF-Änderung somit aufgrund der objektiveren Bewertung des Therapieerfolgs unter Herzinsuffizienztherapie über das gesamte LVEF-Spektrum sowohl im Hinblick auf den individuellen LVEF-Verlauf als auch im interindividuellen Vergleich von klinischem und wissenschaftlichem Nutzen sein. Eine umfassende Literaturrecherche erbrachte keinen Anhalt, dass die hier beschriebene Berechnung der longitudinalen relativen LVEF-Änderung bereits beschrieben bzw. untersucht wurde. Zur Validierung unserer Hypothese stehen somit weitere Studien aus.

4.2 ICM und GNICM zeigen einen unterschiedlichen Verlauf der LVEF unter Therapie mit ARNI

In unserer Untersuchung sehen wir unter Therapie mit Sac/Val eine signifikant größere und klinisch relevante Verbesserung der LVEF bei NICM und GCM im

Vergleich zu ICM. Die LVEF-Zunahme bei ICM ist zwar statistisch signifikant, jedoch aufgrund der geringen LVEF-Änderung ohne klinische Relevanz. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Ioannou et al. in einer relativ kleinen prospektiven Studie mit 52 Patienten (Ioannou et al., 2020). Hier zeigte sich bei signifikanter Verbesserung beider Gruppen ebenfalls eine signifikant größere LVEF-Verbesserung bei nicht-ischämischer im Vergleich zu ischämischer Herzinsuffizienz unter Therapie mit Sac/Val (Ioannou et al., 2020). Lee et al. untersuchten retrospektiv bei 1.576 Patienten Unterschiede der LVEF-Entwicklung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Ätiologie unter Therapie mit Sac/Val sowie zusätzlich, ob das Ausmaß der LVEF-Änderung für die jeweilige Gruppe mit Unterschieden im klinischen Outcome korreliert (Lee et al., 2022). Auch hier zeigte sich eine signifikant größere Verbesserung der LVEF für die Gruppe mit nicht-ischämischer Herzerkrankung und das Ausmaß der LVEF-Verbesserung korrelierte dabei mit einer Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Rehospitalisierung. Auch für die ischämische Herzerkrankung konnte eine Verbesserung der LVEF nachgewiesen werden, allerdings wurde hierbei keine Verbesserung des Outcomes beobachtet (Lee et al., 2022). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lee et al., wurde in einer Post-hoc-Analyse aus der PARADIGM-HF-Studie zwischen den ätiologischen Gruppen kein Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärem Outcome gefunden und der Einfluss der Zugehörigkeit zu den Therapiearmen (Sac/Val vs. Enalapril) zeigte sich über die unterschiedlichen Ätiologien konstant (Balmforth et al., 2019). Bei noch kontroverser Bedeutung für das kardiovaskuläre Outcome unterstützen unsere Analysen somit die bereits vorbeschriebenen Unterschiede des LVEF-Ansprechens von ICM und NICM/GCM unter ARNI-Therapie und ergänzen den aktuellen Stand der Wissenschaft noch um die Darlegung und Differenzierung der absoluten und relativen LVEF-Änderung, wodurch ein weiteres interessantes Werkzeug zum Einsatz im klinischen Risikoassessment verfügbar werden könnte.

4.3 Patienten mit GNICM unterschiedlicher Genese zeigen eine LVEF-Zunahme in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Die Gruppe mit hypertensiver Herzerkrankung zeigte in unserer Analyse keine relevante Verbesserung der LVEF unter Therapie mit Sac/Val. Der Pathophysiologie mit führender diastolischer Dysfunktion entsprechend lag in dieser Gruppe jedoch auch die höchste BL-LVEF vor. Da die relative LVEF-Änderung die fehlende LVEF-Verbesserung in gleicher Weise wie die absolute LVEF-Änderung widerspiegelt, gehen wir dennoch nicht von einem methodischen Fehler aufgrund der hohen BL-LVEF aus. Dezierte klinische Studien zum Outcome oder der LVEF-Entwicklung bei hypertensiver Herzerkrankung mit systolischer Dysfunktion unter Therapie mit Sac/Val liegen nicht vor. Als Grund vermuten wir, dass bei der hypertensiven Herzerkrankung die diastolische Funktionsstörung im Vordergrund steht und eine relevante systolische Dysfunktion meist erst in fortgeschrittenen Stadien auftritt. Zusätzlich treten in späten Stadien der hypertensiven Herzerkrankung weitere blutdruckbedingte Folgen wie degenerative Klappenprozesse und koronare Herzerkrankung in Erscheinung und erschweren eine klare Zuordnung der Ätiologie. In den meisten klinischen Studien zur hypertensiven Herzerkrankung werden Patienten mit HFpEF (LVEF > 50 %) eingeschlossen. Eine Auswertung der echokardiographischen Befunde von 1.097 HFpEF-Patienten aus der PARAGON-HF-Studie ergab eine mittlere LVEF von 58,6 % (\pm 9,8 %) (Shah et al., 2019). In einer Studie von 2009 wurden 244 HFpEF-Patienten, 719 Hypertoniepatienten ohne Herzinsuffizienz und 617 gesunde Probanden hinsichtlich echokardiographischer Parameter der diastolischen Dysfunktion (E/a und E/é) und der ventrikulären Kontraktilität („midwall fractional shortening“) untersucht (Borlaug et al., 2009). HFpEF- und Hypertoniepatienten zeigten dabei vergleichbar erhöhte Parameter der diastolischen Dysfunktion gegenüber der Kontrollgruppe. Während bei den Hypertoniepatienten die erhöhten Parameter der diastolischen Dysfunktion mit einer Zunahme der myokardialen Kontraktilität assoziiert waren, zeigten die HFpEF Patienten hingegen eine reduzierte Kontraktilität. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse dahingehend, dass der Verlust der myokardialen kontraktilen Reserve als Kompensationsmechanismus

der erhöhten Nachlast mit dem Progress von der hypertensiven Herzerkrankung mit diastolischer Dysfunktion zur manifesten HFpEF einhergeht (Borlaug et al., 2009). In einer weiteren prospektiven Studie führten Kraigher-Krainer et al. bei 209 HFpEF-Patienten und 44 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung mit diastolischer Dysfunktion jedoch ohne manifeste Herzinsuffizienz sowie 50 gesunden Probanden echokardiographische Speckle-Tracking-Untersuchungen durch und verglichen dabei die Strain-Werte (Kraigher-Krainer et al., 2014). Verglichen mit den gesunden Probanden und den Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung ohne Herzinsuffizienz wiesen die HFpEF Patienten dabei trotz global erhaltener LVEF signifikant geringere longitudinale und zirkumferentielle Strain-Werte auf. Darüber hinaus waren die geringen longitudinalen Strain-Werte auch mit moderat höheren NT-proBNP-Werten assoziiert (Kraigher-Krainer et al., 2014). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollte die bislang vernachlässigte Bedeutung einer subtilen Kontraktionsstörung bei der HFpEF, die sich mit Standardmethoden wie der biplanen LVEF-Bestimmung nach Simpson nicht adäquat erfassen lässt, überdacht werden. Weiterhin bleibt auch offen, inwieweit sich diese subtilen Kontraktionsstörungen im Rahmen einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie beeinflussen lassen und ob sich hieraus ein Benefit für das kardiovaskuläre Outcome erzielen lässt. Für Sac/Val konnte zumindest bezüglich der herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisierung und der kardiovaskulären Sterblichkeit in der bereits erwähnten PARAGON-HF-Studie kein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden (Solomon et al., 2019).

Ähnlich der hypertensiven Herzerkrankung ergibt sich in unserer Untersuchung auch für die valvuläre Herzerkrankung keine klinisch relevante Änderung der LVEF unter Sac/Val. Dabei ist zum einen zu nennen, dass in unserer Erhebung ausschließlich Fälle mit Mitralklappeninsuffizienz als Ursache der valvulären Herzerkrankung vorliegen, und zum anderen, dass zugunsten einer klaren ätiologischen Zuordnung nur die primäre Mitralklappeninsuffizienz für die Diagnose einer valvulären Herzerkrankung herangezogen wurde. Fälle mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sind der entsprechenden zugrundeliegenden Herzerkrankung zugeordnet. Es liegen bislang keine Studien zu ARNI bei systolischer Herzinsuffizienz infolge primärer

Mitralklappeninsuffizienz vor. Frühere Studien lieferten heterogene Ergebnisse einer rein medikamentösen Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz. Zu einem positiven Ergebnis kam eine Metaanalyse aus der Zeit vor Einführung von ARNI (Strauss et al., 2012). Hier konnte für die primäre Mitralklappeninsuffizienz eine signifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und des enddiastolischen LV-Volumens unter Therapie mit ACEI bzw. ARB nachgewiesen werden (Strauss et al., 2012). In einem Tiermodell am Hund konnte für ARB keine Verbesserung des linksventrikulären Remodeling oder der LVEF gezeigt werden (Perry et al., 2002). In einer kleinen verblindeten Studie wurden 32 Patienten mit schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz zwischen Captopril und Placebo verglichen. Zwischen den Therapiearmen konnte ebenfalls kein Unterschied bezüglich linksventrikulärem Remodeling oder LVEF festgestellt werden (Wisnibaugh et al., 1994). Für Betablocker liegt die meiste Evidenz vor bei allerdings inkonsistenten und teilweise gegensätzlichen Ergebnissen. So untersuchten Pu et al. in einem Tiermodell die Wirkung einer Betablockertherapie mit Carvedilol bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz (Pu et al., 2013). Hierzu wurden 43 Ratten mit Carvedilol behandelt und mit 44 Kontrollmäusen verglichen. Nach einem Therapieintervall von 6 Monaten zeigte sich bei der Carvedilol-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein ungünstiges kardiales Remodeling, eine geringere systolische linksventrikuläre Funktion sowie eine erhöhte Mortalität (Pu et al., 2013). Aufgrund der limitierten Evidenz eines Nutzens gibt es derzeit keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz (McDonagh et al., 2022). Für die Herzinsuffizienz als Folge der valvulären Kardiomyopathie gelten die Leitlinienempfehlung zur Behandlung der Herzinsuffizienz (McDonagh et al., 2022). Bei hingegen klarer Evidenz für den Nutzen stellt die operative Mitralklappenrekonstruktion die Methode der Wahl zur Behandlung einer hochgradigen symptomatischen primären Mitralklappeninsuffizienz dar. Bei hohem Operationsrisiko kann alternativ eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion erfolgen (Vahanian et al., 2022). Wenn auch an einem Patientenkollektiv mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt, konnten Kang et al. in einer

randomisierten Doppelblindstudie mit 118 Herzinsuffizienzpatienten und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz eine signifikant größere Reduktion der effektiven Regurgitationsfläche sowie des Regurgitationsvolumens unter Sac/Val im Vergleich zu Valsartan zeigen (Kang et al., 2019). Die fehlende LVEF-Verbesserung bei unserem Kollektiv mit systolischer Herzinsuffizienz infolge primärer Mitralklappeninsuffizienz steht also im Einklang mit den überwiegend ernüchternden Ergebnissen aus früheren Studien. Bei der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie der valvulären Kardiomyopathie infolge primärer Mitralklappeninsuffizienz sollte insbesondere auch der medikamentösen Weiterentwicklung mit Einführung der ARNI in weiteren Studien Rechnung getragen werden.

In einer Studie von Merlo et al. sowie weiterer ähnlich konzipierter prospektiver Studien konnte für die idiopathische DCM unter leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie übereinstimmend in ca. 40 % der Fälle ein erfolgreiches „reverse cardiac remodeling“ (definiert als LVEF-Verbesserung von mindestens 10 %-Punkten oder Normalisierung der LVEF) gezeigt werden (Merlo et al., 2018). McNamara et al. zeigten bei 373 DCM-Patienten mit HF_rEF eine mittlere LVEF-Zunahme von 17 %-Punkten nach 6 Monaten unter Standardherzinsuffizienztherapie. Die genannten Studien wurden unter Therapie mit ACEI oder ARB in Kombination mit weiterer leitliniengerechter Medikation durchgeführt. Aktuelle Studien unter ARNI mit ähnlicher Fragestellung bezüglich idiopathischer DCM fehlen bislang. Zwar konnte in unserer Untersuchung eine moderate mediane LVEF-Verbesserung für die idiopathische DCM gezeigt werden, die in der Literatur beschriebenen LVEF-Verläufe belegen jedoch eine ausgeprägte LVEF-Verbesserung über die Zeit. Die Studie von Merlo et al. ist diesbezüglich nur indirekt vergleichbar, da keine LVEF-Verläufe, sondern nur die Häufigkeit des Erreichens des Endpunktes eines „reverse cardiac remodelings“ angegeben wird. Weiterhin liegt bei vergleichbarer BL-LVEF und Geschlechtsverteilung bei Merlo et al. mit einem mittleren Alter von 43 Jahren ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv im Vergleich mit einem medianen Alter von 60 Jahren in unserer Erhebung vor. Die deutlich größere LVEF-Zunahme in der Studie von McNamara et al. hingegen beruht am ehesten auf zwei Umständen.

Zum einen wurden neben Patienten mit idiopathischer DCM auch Patienten mit DCM infolge einer Myokarditis eingeschlossen. Auch in unserer Studie zeigte das Patientenkollektiv mit Myokarditis einen größeren LVEF-Zuwachs als die Gruppe der idiopathischen DCM. Zum anderen lag mit einem mittleren Alter von 45 Jahren auch in dieser Studie ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv für diese Kohorte vor (McNamara et al.). Unter 3.7 wurde in dieser Arbeit bereits der negative Zusammenhang zwischen Patientenalter und LVEF-Entwicklung dargelegt. Das höhere Alter in unserer Studie dürfte am ehesten durch den Umstand zu erklären sein, dass ein relevanter Teil der jüngeren Patienten im niedergelassenen Bereich versorgt wird und insbesondere ältere Patienten bei progredienter Herzinsuffizienz oder Komplikationen im stationären Setting behandelt werden.

Aufgrund der unter 1.1.3 bereits geschilderten diagnostischen Schwierigkeiten, ätiologischer Heterogenität sowie variabler klinischer Präsentation sind größere klinische Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz speziell aufgrund einer inflammatorischen Herzerkrankung rar. Die Evidenz einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie für diese Indikation beschränkt sich somit weitgehend auf (virale) Myokarditiden am Tiermodell. In einem Mausmodell konnte ein erheblicher Überlebensvorteil (60 % vs. 18 %) für Candesartan gegenüber Placebo gezeigt werden (Saegusa et al., 2007). Für den unspezifischen Betablocker Carteolol wurden histologische Korrelate einer Myokarderholung bei Mäusen nach Parvovirus-B19-Myokarditis nachgewiesen (Tominaga et al., 1991). In einer der wenigen prospektiven Studie mit 115 Patienten mit akuter Myokarditis (sowie 70 gesunden Kontrollpatienten) untersuchten Sperlongano et al. den longitudinalen LVEF-Verlauf unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie. Dabei zeigte sich nach einem Intervall von 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der LVEF von $48,4 \pm 4,4$ auf $53,9 \pm 6,1$ %-Punkte (Sperlongano et al., 2022). Im Kontrast zu dieser Studie mit einer mittleren BL-LVEF von 48,4 %-Punkten stellt sich die mediane BL-LVEF unter den 37 Patienten mit Myokarditis in unserer Untersuchung mit 25,0 %-Punkten (20,0-37,5) erheblich geringer dar und die absolute LVEF-Änderung liegt mit 8,0 %-Punkten (4,0-20,0) höher als die Änderung in der Studie von Sperlongano. Auch

hier stellt sich die Frage, zu welchem Anteil die unterschiedlichen Ergebnisse bei Patientengruppen mit unterschiedlicher BL-LVEF auf der Methode der Bestimmung der LVEF-Änderung beruhen und ob der Unterschied bei Vergleich der relativen LVEF-Änderung geringer ausfiele.

Unter den 8 Patienten, die in unserer Studie der toxischen Kardiomyopathie zugeordnet sind, liegt bei 5 Patienten eine äthyltoxische und bei 3 Patienten eine chemotherapieassoziierte Kardiomyopathie vor. Im Vergleich der nicht-ischämischen Subgruppen zeigt diese zusammengesetzte Subgruppe eine der größten LVEF-Zunahmen und das Ergebnis erweist sich trotz geringer Fallzahl als signifikant. In einer retrospektiven Studie stellte sich für die äthyltoxische DCM unter Abstinenz im Vergleich zur idiopathischen DCM sowohl ein Überlebensvorteil als auch eine geringere Rate an fortschreitender Herzinsuffizienz heraus (94 Patienten mit äthyltoxischer versus 188 Patienten mit idiopathischer DCM), wobei sich dieser Zusammenhang bei fortgesetztem Alkoholkonsum umgekehrt darstellt (Guzzo-Merello et al., 2015). In einer Beobachtungsstudie an 101 Patienten mit äthyltoxischer CMP kam es bei 42 % unter Abstinenz zu einer Verbesserung der LVEF um mindestens 10 %, wobei diese Verbesserung mit einem Überlebensvorteil assoziiert war. Während fortgesetzter schwerer Alkoholkonsum dabei mit schlechter Prognose einherging, gab es keinen Unterschied zwischen Abstinenz und fortgesetztem moderatem Konsum (Amor-Salamanca et al., 2018). Weitere Studien, die den longitudinalen LVEF-Verlauf bei Patienten mit äthyltoxischer Kardiomyopathie unter ARNI-Therapie dezidiert untersuchen fehlen bislang. In einer prospektiven longitudinalen Studie an 201 Patienten mit Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie mit $LVEF \leq 45\%$ konnte bei 42 % eine Voll- und bei 13 % eine Teilremission unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie erreicht werden. Auch hier ist eine LVEF-Verbesserung mit einem Überlebensvorteil assoziiert (Cardinale et al., 2010). Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind limitiert durch die geringe Patientenzahl, fehlende weiterer Differenzierung der verschiedenen Chemo-Toxine sowie fehlende Erfassung einer Abstinenz bzw. Therapiefreiheit. Dennoch scheint die ausgeprägte LVEF-Verbesserung in unserem Patientenkollektiv die in der Literatur beschriebene günstige Prognose

sowie LVEF-Entwicklung der äthyltoxischen und der Anthrazyklin-induzierten CMP widerzuspiegeln.

Tachyarrhythmien können nicht nur alleinstehende Ursache einer Kardiomyopathie im Sinne einer Tachymyopathie darstellen, sondern auch eine Herzinsuffizienz im Rahmen anderer Herzerkrankungen aggravieren. Mit dem Bemühen, die LVEF-Entwicklung möglichst nach spezifischen ätiologischen Untergruppen zu untersuchen, haben wir unter dem Begriff Tachymyopathie in dieser Arbeit nur Fälle erfasst, bei denen die Tachyarrhythmie als der führende oder alleinige Faktor bei der Entstehung der Herzinsuffizienz anzunehmen ist. In einer multizentrisch-retrospektiven Studie untersuchten Gopinathannair et al. an 243 Patienten mit Tachymyopathie den LVEF-Verlauf und dessen Abhängigkeit von Art und Dauer der zugrundeliegenden Rhythmusstörung unter erfolgreicher antiarrhythmischer Therapie (bei 95 % erfolgte eine Rhythmus-, bei 5 % eine Frequenzkontrolle). Insgesamt konnte dabei eine absolute LVEF-Zunahme zwischen 15 und 21 %-Punkten (abhängig von der zugrundeliegenden Rhythmusstörung) beobachtet werden (Gopinathannair et al., 2021). Mit einer medianen absoluten LVEF-Verbesserung von 16,5 %-Punkten bei ähnlicher BL-LVEF lässt sich unser Ergebnis mit der günstigen LVEF-Entwicklung in der Literatur vergleichen. Limitierend ist in unserer Untersuchung insbesondere die fehlende Differenzierung der antiarrhythmischen Therapie (Frequenzkontrolle, medikamentöse oder ablativ Rhythmuskontrolle). Bei der Tachymyopathie ist der Benefit durch eine frühzeitige und suffiziente Frequenz- oder besser Rhythmuskontrolle gut belegt. In Anlehnung an andere Formen der DCM wird darüber hinaus eine leitliniengerechte Herzinsuffizienzmedikation empfohlen. Evidenz aus vergleichenden Studien fehlt hierzu, ebenso liegen bislang keine Studien zum Nutzen von Sac/Val für diese Indikation vor.

4.4 Bedeutung der LVEF zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit ARNI

Unter 4.1 wurden die Vorteile der relativen gegenüber der gebräuchlichen absoluten LVEF-Änderung bei Vergleich zwischen Gruppen mit unterschiedlicher BL-LVEF bereits diskutiert und dabei hypothetisiert, dass die absolute LVEF-Änderung eine LVEF-Verbesserung bei geringer BL-LVEF über- bzw. bei hoher

BL-LVEF unterschätzt. Der Hypothese folgend konnte in unserer Untersuchung unter 3.6 der signifikante Unterschied der absoluten LVEF-Änderung bei Vergleich zwischen Patientengruppen mit BL-LVEF $< 35\%$ und $\geq 35\%$ bei Betrachtung der relativen LVEF-Änderung nicht reproduziert werden. In der Literatur finden sich zumindest Anhaltspunkte, die unsere Hypothese bekräftigen. In der zuvor unter 4.3 (Abschnitt Tachymyopathie) aufgeführten Studie von Gopinathannair et al. fällt die Gruppe am unteren BL-LVEF-Spektrum diesbezüglich auf. Für diese Gruppe stellte sich zwar die größte absolute LVEF-Zunahme heraus, gleichzeitig lag jedoch die geringste LVEF zum Kontrollzeitpunkt vor. Auch hier liegt nahe, dass die absolute LVEF-Änderung bei geringer BL-LVEF das Ausmaß des „reverse cardiac remodeling“ überschätzt. Gerade bei BL-LVEF-Werten an den oberen oder unteren Extremen bzw. bei Vergleich zwischen Gruppen mit großem Unterschied der BL-LVEF bleibt also an der Hypothese eines objektiveren Maßstabes der relativen LVEF festzuhalten.

4.5 Bedeutung des Patientenalters im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie

Unsere Ergebnisse zeigen zwar einen signifikant besseren LVEF-Verlauf bei Patientenalter bis 75 im Vergleich zu über 75 Jahre, in der Regressionsanalyse stellt sich das Alter jedoch nur als abhängiger Faktor ohne eigenständige Voraussagekraft der LVEF-Entwicklung heraus. Es lässt sich daher annehmen, dass andere Prädiktoren, die ihrerseits einer Altersabhängigkeit unterliegen und im Regressionsmodell eine signifikante Vorhersagekraft aufweisen, den Altersunterschied der LVEF-Entwicklung bedingen. In einer Subgruppenanalyse der PARADIGM-HF-Studie konnte der Vorteil von Sac/Val gegenüber Enalapril bezüglich der Endpunkte über alle Altersgruppen gleichermaßen nachgewiesen werden (Jhund et al., 2015). Inwieweit das verbesserte klinische Outcome in den verschiedenen Altersgruppen mit einem „reverse cardiac remodeling“ bzw. Verbesserung der LVEF zusammenhängt, geht aus der Studie nicht hervor. In einer prospektiven Studie mit Einschluss von 154 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde die LVEF-Entwicklung unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie zwischen Patienten < 60 und ≥ 60 Jahren verglichen.

Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied in der LVEF-Änderung zwischen den beiden Altersgruppen gibt (Shu et al., 2019). In unserer Untersuchung zeigte sich erst ab einem Patientenalter von 75 Jahren eine deutliche Abnahme der LVEF-Verbesserung. Wir spekulieren daher, dass die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen unserer und der Studie von Shu et al. unter anderem auf der unterschiedlichen Altersgrenze beruhen. In einer großen retrospektiven Studie mit insgesamt 3.124 HFrEF-Patienten ($BL\text{-LVEF} \leq 40\%$) hingegen belegen Ghimire et al. einen Zusammenhang zwischen jüngerem Patientenalter und günstigerer LVEF-Entwicklung. Hier lag die Odds-Ratio für eine LVEF-Verbesserung von mindestens 10 %-Punkte bei 1,16 für jedes jüngere Lebensjahrzent (Ghimire et al., 2019).

4.6 Bedeutung des Patientengeschlechts im Hinblick auf die LVEF-Entwicklung unter ARNI-Therapie

In unserer Untersuchung besteht kein Geschlechtsunterschied des LVEF-Verlaufs bei systolischer Herzinsuffizienz unter Therapie mit Sac/Val. Dieses Ergebnis steht überwiegend im Kontrast mit den in der Literatur beschriebenen Geschlechtsunterschieden. So lag in der bereits unter 4.5 aufgeführten Studie von Ghimire et al. die Odds-Ratio für eine LVEF-Verbesserung von mindestens 10 %-Punkte bei 1,66 zugunsten des weiblichen Geschlechts (Ghimire et al., 2019). Eine weitere retrospektiven Studie mit 1.521 HFrEF-Patienten zeigte eine signifikant häufigere Verbesserung der LVEF auf $> 40\%$ für das weibliche Geschlecht (14,0 % vs. 10,1 %, $p = 0,04$) (Yaranov et al., 2017). Auch eine Metaanalyse mit Einschluss von 18 Studien und insgesamt 12.270 Patienten zeigte mit einer Odds-Ratio von 1,50 eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit einer LVEF-Erholung auf $> 40\%$ für das weibliche Geschlecht (Kewcharoen et al., 2022). Die Vergleichbarkeit ist jedoch dadurch limitiert, dass bei diesen Studien die Herzinsuffizienztherapie nicht auf Sac/Val beschränkt war und nur Patienten mit $LVEF \leq 40\%$ eingeschlossen wurden. Weiterhin besteht ein methodischer Unterschied darin, dass bei diesen Studien die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der LVEF über einen definierten Wert (meist 40 %-Punkte) und in unserer Untersuchung die mediane LVEF-Änderung verglichen wurde.

Dennoch bleibt der deutliche Kontrast zwischen dem fehlenden Geschlechtsunterschied der LVEF-Änderung in unserer Studie und der in der Literatur belegte Vorteil des weiblichen Geschlechts bei den LVEF-Verläufen unbeantwortet.

4.7 Bedeutung der Nierenfunktion im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie

Herz- und Nierenfunktion stehen in einem sich wechselseitig beeinflussenden Zusammenhang. Nicht nur stellt die chronische Niereninsuffizienz einen kardiovaskulären Risikofaktor dar und ist mit ungünstiger kardiovaskulärer Prognose behaftet, umgekehrt kann es im Rahmen einer Herzinsuffizienz auch zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. In unserer Untersuchung konnte ein signifikant günstigerer LVEF-Verlauf bei normaler Nierenfunktion (BL-GFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) gegenüber dem Patientenkollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion (BL-GFR < 60 ml/min/1,73m²) nachgewiesen werden. Diesem Ergebnis steht der in der PARADIGM-HF-Studie gezeigte klinische Nutzen auch bei Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) indirekt gegenüber. Hier konnte auch für diese Subgruppe eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Rehospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz sowie der Gesamtsterblichkeit unter Therapie mit Sac/Val gezeigt und die Überlegenheit bezüglich dieser Endpunkte gegenüber der Therapie mit Enalapril nachgewiesen werden. (Damman et al., 2018). Neben der günstigen Beeinflussung der Herzinsuffizienz sind für ARNI, ARB und ACEI auch nierenprotektive Effekte bekannt. Diesbezüglich konnte in einer Metaanalyse mit insgesamt 3.460 Patienten aus randomisiert-kontrollierten Studien im Vergleich zwischen Sac/Val und ARB/ACEI eine signifikant größere Zunahme der GFR für die Sac/Val-Gruppe gezeigt werden (Kang et al., 2020).

4.8 Bedeutung des Körpergewichts im Hinblick auf die Entwicklung der LVEF unter ARNI-Therapie

In unserer Untersuchung konnte kein Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Herzinsuffizienzpatienten hinsichtlich der LVEF-Entwicklung unter

Therapie mit Sac/Val festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht weitgehend in Einklang mit Daten aus der der Literatur. So konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie bei 254 adipösen Patienten über einen Zeitraum von 11 Jahren kein Zusammenhang zwischen Adipositas und Verschlechterung der LVEF nachgewiesen werden (Litwin et al., 2020). In Studien mit klinischen Endpunkten zeigte sich zum einen ein Gegensatz zwischen Prävalenz und Prognose der Herzinsuffizienz bei adipösen Patienten sowie zum anderen ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen Sterblichkeit und BMI. Während Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) als unabhängiger Risikofaktor zwar das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz verdoppelt (Kenchiah et al., 2002), scheinen moderat adipöse Herzinsuffizienzpatienten einen Überlebensvorteil zu haben (Lavie et al., 2013). So konnte in einer Metaanalyse für dieses „Adipositas-Paradoxon“ eine U-förmige Mortalitätskurve mit geringster Sterblichkeit bei einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m^2 gezeigt werden (Padwal et al., 2014). Den Ergebnissen einer aktuelleren prospektiven Studie mit 5.155 Patienten zufolge beschränkt sich dieser Überlebensvorteil leicht bis moderat adipöser Patienten jedoch auf das Vorliegen einer nicht-ischämische Ätiologie (Gentile et al., 2021). Demgegenüber konnte in unserer Auswertung auch bei Unterscheidung zwischen der ätiologischen Hauptgruppe kein Unterschied zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten bezüglich des LVEF-Verlaufs gefunden werden.

4.9 Der Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Therapiebeginn mit ARNI sowie eine Vorbehandlung mit ARB/ACEI sind mit Unterschieden des LVEF-Verlaufs unter ARNI assoziiert

In der vorgelegten Arbeit stellt sich eine signifikant größere LVEF-Zunahme bei einem Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Beginn der Therapie mit Sac/Val von unter einem Jahr gegenüber einem Abstand größer einem Jahr heraus. Ebenso wurde ein günstigerer LVEF-Verlauf bei ARB/ACEI-naiven Patienten im Vergleich zu Patienten mit ARB/ACEI-Vorbehandlung beobachtet. Hierbei lässt sich annehmen, dass diese Ergebnisse zumindest teilweise auf einem wechselseitigen Zusammenhang beruhen. Bei einem größeren Abstand zwischen ED und BL ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass bei

Therapiebeginn mit Sac/Val bereits eine Herzinsuffizienztherapie mit einer ARB/ACEI-Standardtherapie vorbesteht. Umgekehrt ist bei einem kurzen Abstand zwischen ED und Therapiebeginn mit Sac/Val die Möglichkeit gegeben, dass es sich dabei um die initiale Einleitung einer Herzinsuffizienztherapie handelt und somit ARB/ACEI-naive Patienten vorliegen. Weiterhin vermuten wir, dass die günstigere LVEF-Entwicklung bei ARB/ACEI-naiven Patienten, bzw. solchen mit kurzem Intervall zwischen Erstdiagnose und Therapieeinleitung mit Sac/Val auf der jeweils noch jüngeren Herzinsuffizienzdiagnose mit größerem Erholungspotential der LVEF beruht (vgl. Abschnitt 4.11). In der Literatur lassen sich vergleichbare Ergebnisse finden. In der randomisierten Doppelblindstudie PIONEER-HF wurde Sac/Val gegenüber Enalapril hinsichtlich der NT-proBNP-Reduktion verglichen. Ähnlich der klinischen Endpunkte aus der PARADIGM-HF-Studie konnte hier für Sac/Val eine signifikant größere NT-proBNP-Reduktion nachgewiesen werden (Velazquez et al., 2018). In einer Subgruppenanalyse wurde dabei eine signifikant größere NT-proBNP-Reduktion bei Herzinsuffizienz-erstdiagnose sowie ACEI-/ARB-naiven Patienten bei Therapiebeginn gezeigt (Ambrosy et al., 2020).

4.10 Zusammenhang zwischen der erreichten Sac/Val-Dosis und der Entwicklung der LV-Funktion im Untersuchungszeitraum

Wir konnten zeigen, dass eine mittlere bis hohe Sac/Val-Dosis bei FU mit einer signifikant größeren LVEF-Zunahme verglichen mit geringer Dosis einhergeht. Vergleichsdaten hinsichtlich der LVEF-Entwicklung liegen in der Literatur nicht vor. Studien mit klinischen Endpunkten und laborchemischen Herzinsuffizienzparametern zeigen diesbezüglich inkonsistente Ergebnisse, überwiegend jedoch zugunsten eines verbesserten Outcomes bei höheren Sac/Val-Dosierungen. In einer Subgruppenanalyse aus der PIONEER-HF-Studie mit 881 Patienten konnte kein Unterschied zwischen verschiedenen Sac/Val-Dosierungen hinsichtlich NT-proBNP-Reduktion, kardiovaskulärer Sterblichkeit oder herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung nachgewiesen werden (Berg et al., 2020). Demgegenüber zeigte sich in einer multizentrischen Kohortenstudie mit 652 Patienten ein Vorteil der mittleren bis höchsten Sac/Val-Dosis hinsichtlich

Gesamtsterblichkeit und Rehospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (Kido et al., 2021). In einer Post-hoc-Analyse aus der PARADIGM-HF-Studie ging eine Dosisreduktion mit einem gehäuften Eintreten des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Sterblichkeit und Rehospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz) einher (Vardeny et al., 2016). Der in unserer Studie nachgewiesene Benefit einer Auftitrierung der Sac/Val-Dosis für das „reverse cardiac remodeling“ unterstützt somit die mehrheitliche Beobachtung eines verbesserten Outcomes einer verträglichkeitsabhängigen Dosissteigerung von Sac/Val für das kardiovaskuläre Outcome in der Literatur.

4.11 Verlauf der LVEF in Abhängigkeit der Dauer des Untersuchungszeitraums
Bei vergleichbarer LVEF-Zunahme unabhängig von der Dauer des Untersuchungszeitraums (ausgeschlossen Intervall BL bis FU < 1 Monat) sprechen unsere Ergebnisse für ein bereits frühzeitig nach Therapiebeginn eintretendes „reverse cardiac remodeling“ und frühzeitige Ausschöpfung des Verbesserungspotentials der LVEF. In der Literatur findet die Frage, in welchem Zeitraum nach Beginn der Herzinsuffizienztherapie mit Eintreten und Ausschöpfung einer LVEF-Verbesserung zu rechnen ist, nur vereinzelt Beachtung. In einer prospektiven Studie mit 1.160 Patienten charakterisierten Lupon et al. den echokardiographischen LVEF-Verlauf bei Herzinsuffizienzpatienten über einen Zeitraum von 15 Jahren. Hierbei zeichnete sich eine umgekehrte U-Form des LVEF-Verlaufs ab: initialer LVEF-Anstieg im ersten Jahr, Plateauphase bis zu einem Jahrzehnt und folgend langsame LVEF-Abnahme. Dabei stellten die Autoren eine größere initiale LVEF-Zunahme bei nicht-ischämischer Ätiologie, weiblichem Geschlecht und Herzinsuffizienzdauer von weniger als einem Jahr fest. Ebenso zeigte sich eine größere LVEF-Zunahme bei Patienten mit HFrEF (Lupon et al., 2018). Mit einem medianen Intervall zwischen BL und FU von 9 Monaten bei GNICM bzw. 12 Monate bei ICM kann unsere Untersuchung nur mit der Initialphase der Studie verglichen werden. Das bessere initiale LVEF-Ansprechen bei nicht-ischämischer Ätiologie sowie bei kurzem Intervall seit Diagnose der Herzinsuffizienz spiegelt sich hierbei in

unseren Ergebnissen wider. Anders jedoch als in der Studie von Lupon et al., konnten wir keinen Geschlechtsunterschied feststellen.

4.12 Identifikation von prognostischen Prädiktoren für die Entwicklung der LVEF unter ARNI in der multiplen linearen Regressionsanalyse

Die ätiologische Zugehörigkeit, die Nierenfunktion, die Intervalllänge ED bis BL sowie die Vorbehandlung mit ARB/ACEI sind nicht nur mit Unterschieden des LVEF-Verlaufs assoziiert, sondern stellen sich im Regressionsmodell auch als unabhängige Prädiktoren mit moderater Vorhersagekraft der LVEF-Entwicklung heraus. Bei signifikantem Unterschied des LVEF-Verlaufs nach Altersgruppe in der Einzelfaktorenanalyse, stellt sich das Alter im Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv hingegen nur als abhängiger Prädiktor der absoluten LVEF-Änderung heraus. Es lässt sich daher annehmen, dass das Alter den LVEF-Verlauf nur mittelbar über einen Zusammenhang zu anderen Faktoren bedingt. Zunehmendes Alter korreliert jeweils gering mit ischämischer Ätiologie, eingeschränkter Nierenfunktion sowie größerem Abstand zwischen ED der Herzinsuffizienz und Therapiebeginn mit Sac/Val. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und ARB/ACEI-Vorbehandlung besteht nicht. Somit lässt sich ein altersabhängiger Unterschied des LVEF-Verlaufs am ehesten auf die altersabhängige Nierenfunktion, die Häufung ischämischer Ätiologie mit zunehmendem Alter sowie das längere Intervall ED bis BL bei höherem Alter zurückführen.

Bei getrennter Betrachtung des Regressionsmodells für die ätiologischen Hauptgruppen geht bei der rein ischämischen Gruppe keiner der untersuchten Prädiktoren mit einem signifikanten Vorhersagewert für die absolute LVEF-Entwicklung einher, wohingegen bei der nicht-ischämischen Gruppe die Prädiktoren „Intervalllänge ED bis BL“, „Vorbehandlung mit ARB/ACEI“ und „Sac/Val-Dosis bei FU“ mit einer signifikanten Effektstärke das Kriterium vorhersagen. Somit gehen wir bei einer moderaten Varianzaufklärung davon aus, dass diese drei Parameter (neben der ätiologischen Zugehörigkeit an sich) zu wesentlichen Anteilen für den Unterschied der LVEF-Entwicklung zwischen der rein ischämischen und nicht-ischämischen Gruppe verantwortlich sind.

Für die einzelnen Fälle liegen erhebliche Unterschiede im zeitlichen Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und dem BL-Zeitpunkt vor. Der Parameter „Intervalllänge ED bis BL“ umspannt somit eine große Breite an Werten. Demnach umfasst auch die Standardabweichung einen verhältnismäßig großen Zeitraum. Da der standardisierte Koeffizient im Regressionsmodell die absolute LVEF-Änderung je Standardabweichung angibt, fällt dieser für die „Intervalllänge ED bis BL“ im Vergleich zu den anderen Prädiktoren besonders hoch aus. Aus diesem Grund täuscht der standardisierte Koeffizient einen zu großen Einfluss auf die LVEF-Entwicklung für diesen Parameter vor. So müsste beispielsweise ein Intervallunterschied von 144 Monaten (ca. 12 Jahre) vorliegen, um die gleiche LVEF-Änderung vorherzusagen wie die Zugehörigkeit zur ätiologischen Hauptgruppe bzw. 150 Monaten (ca. 12,5 Jahre) für den gleichen vorhergesagten Unterschied wie eine vorbestehende ARB/ACEI-Therapie. Trotz der Überschätzung des standardisierten Koeffizienten kommt diesem Prädiktor dennoch eine relevante Bedeutung zu. Unter den Prädiktoren mit signifikanter Vorhersagekraft der LVEF-Änderung besteht nur für die „Intervalllänge ED bis BL“ ein ausgeprägter und signifikanter Unterschied in der Merkmalsausprägung zwischen der ICM und der GNICM (siehe Tabelle 1). Trotz fehlendem Vorhersagewert der „Intervalllänge ED bis BL“ auf die LVEF-Entwicklung bei der rein ischämischen Gruppe, lässt sich somit über die Bedeutung des wesentlich kürzeren medianen Intervalls für die günstigere LVEF-Entwicklung bei der GNICM-Gruppe spekulieren.

Wie unter Material und Methoden erwähnt, lassen sich bei der Prüfung der Voraussetzungen für die lineare Regression bei insgesamt 12 Fällen Werte außerhalb des erwartbaren Bereichs feststellen. Da Ausreißer mit relevanter Verzerrung des Regressionsmodells und dessen Aussagekraft einhergehen können, wurde zusätzlich zu der unter 3.15 aufgeführten Regression ohne Ausreißer vergleichend auch eine Regression unter Beibehaltung der Ausreiser durchgeführt. Die Mehrzahl der Ausreißer betrifft den Prädiktor GFR. Die GFR wird im klinischen Routinebetrieb nicht gemessen, sondern anhand der auf empirischen Daten beruhenden MDRD-Formel aus dem Serum-Kreatinin näherungsweise geschätzt. Das Serum-Kreatinin ist jedoch neben der

Nierenfunktion auch stark von weiteren Faktoren wie der Muskelmasse/Gesamtmasse-Relation abhängig. Aus diesem Grund wird die GFR bei Patientin mit geringer Muskelmasse überschätzt und umgekehrt. Dieser Zusammenhang macht sich in Form von Ausreißern im Sinne einer GFR-Überschätzung beispielsweise bei gebrechlichen Patienten mit Kachexie bemerkbar. Aufgrund dieses Zusammenhangs stellt sich die GFR erst unter Ausblendung der Ausreißer als signifikanter und starker Prädiktor für die die LVEF-Änderung dar. Unter Ausblendung der Ausreißer kommt es zusätzlich zu einer leichten Aufwertung der Varianzaufklärung des Gesamtmodells bei sonst unveränderter Signifikanz ($<0,001$). Die Aufwertung der prädiktiven Qualität des Regressionsmodells durch Ausblenden der Ausreißer überwiegt den damit einhergehend Informationsverlust. Die Übrigen Prädiktoren erfahren durch das Ausblenden der Ausreißer keine wesentlichen Änderungen der Koeffizienten oder Signifikanzen.

4.13 Methodische Limitationen

Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns ergeben sich Limitationen insbesondere im Sinne eines möglichen Selektionsbias, da man bei der Fallauswahl auf das Vorliegen eines FU mit suffizientem Informationsgehalt sowie auf die gegebenen Umstände des FU beschränkt war.

Aus diesem Zusammenhang ergibt sich eine relativ breit gestreute Verteilung der Dauer des individuellen Untersuchungszeitraums. In unserer Analyse ergab sich kein Unterschied der LVEF-Entwicklung in Abhängigkeit von der Dauer des Untersuchungszeitraums (vgl. 3.14), sodass wir nicht von einer Verzerrung im Rahmen der heterogenen Untersuchungszeiträume ausgehen.

In der Literatur finden sich Belege einer echokardiographisch messbaren Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion bei Patienten mit idiopathischer DCM unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie frühestens einen Monat nach Therapiebeginn (Hall et al., 1995). In Anlehnung an diesen Zeitraum wurde für unsere Erhebung als Einschlusskriterium das Vorliegen eines FU frühestens ab dem zweiten Monat nach Therapiebeginn definiert. Bei 151 der 490 tabellarisch erfassten Fälle liegt kein FU oder nur ein FU innerhalb eines

Monats nach BL vor. Diese Fälle wurden folglich von der Auswertung ausgeschlossen. Bei Patienten ohne FU liegt keine Information über den klinischen und echokardiographischen Verlauf oder über Gründe des fehlenden FU vor. Sowohl ein günstiger Verlauf ohne Notwendigkeit einer herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung und weiteren Kontrollen im ambulanten Bereich, als auch ein ungünstiger Verlauf mit Versterben im außerklinischen Bereich sind grundsätzlich als Ursache des fehlenden FU möglich. Ebenso mussten Fälle mit fehlender oder insuffizienter echokardiographischer Diagnostik zum BL- und/oder FU-Zeitpunkt von der Auswertung ausgeschlossen werden. Ein Selektionsbias kann hierbei nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des erheblichen Mehraufwandes sowie des Eingreifens in die Privatsphäre der Patienten bei gleichzeitig zu erwartend geringem informativem Mehrgewinn wurde auf eine Kontaktaufnahme der Patienten zur Nachverfolgung verzichtet.

Für die Datenerhebung wurden Patienteninformationen zum BL- und FU-Zeitpunkt sowohl im Rahmen akuter als auch elektiver Vorstellungen erhoben, sodass große Heterogenität bezüglich des Umstandes zum Erhebungszeitpunktes vorliegt und so grundsätzlich die Möglichkeit einer Verzerrung durch unterschiedliche Verteilung der Akuität über die Vergleichsgruppen besteht. Demgegenüber kommen wir im Zuge dieser unselektiven Patientenauswahl dem Ziel der „Real World Evidence“ näher.

In unserer Erhebung wurden ausschließlich LVEF-Verläufe von Patienten unter Therapie mit Sac/Val ausgewertet. Ziel hierbei war die Identifikation von Patienteneigenschaften, die unter intensivierter Herzinsuffizienztherapie mit Unterschieden des LVEF-Verlaufs assoziiert sind. Eine Aussage darüber, in welchem Ausmaß die beobachteten Veränderungen dem Therapieeffekt von Sac/Val zugerechnet werden können, kann im Rahmen dieses Studiendesigns nicht getroffen werden. Für die Beantwortung dieser Frage wäre eine Vergleichsgruppe ohne Sac/Val erforderlich. Aufgrund der Studienlage mit nachgewiesener Überlegenheit von Sac/Val gegenüber Enalapril wäre die Etablierung einer synchronen Kohorte ohne Sac/Val zum einen ethisch nicht vertretbar und zum anderen müsste damit gerechnet werden, dass es sich bei

der Kontrollgruppe um ein Patientenkollektiv mit Kontraindikation bzw. fehlender Indikation für Sac/Val und somit um ein andersartiges Kollektiv handelt. Die Möglichkeit der Etablierung einer Kohorte aus der Zeit vor der Markteinführung von Sac/Val ist durch das Fehlen von DICOM-Daten zur nachträglichen LVEF-Bestimmung aus dieser Zeit limitiert. Aus diesen Gründen sowie aufgrund des begrenzten Mehrwertes für unsere unmittelbare Fragestellung wurde auf die Ergänzung einer Vergleichsgruppe ohne Sac/Val verzichtet.

4.14 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Ergebnisse helfen bei der frühzeitigen Identifikation von Hochrisikopatienten, die auch unter intensivierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie mit Sac/Val voraussichtlich keine LVEF-Verbesserung aufweisen und folglich für eine intensiviertere Patientenbindung mit engmaschigem Follow-Up und rechtzeitiger Evaluation apparativer und Device-gestützter Therapiemöglichkeiten in Frage kommen. Zur Bestätigung unserer Ergebnisse und zur Überprüfung der klinischen Bedeutung der von uns beobachteten Zusammenhänge bedarf es randomisierter klinischer Studien.

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von Prädiktoren für den Verlauf der systolischen Linksherzinsuffizienz unter intensivierter Herzinsuffizienztherapie mit ARNI (Sac/Val). Hierzu wird als objektivierbarer Parameter die Änderung der LVEF im Untersuchungszeitraum mittels Echokardiographie bestimmt. In unserer retrospektiven Datenerhebung wurde die LVEF zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Sac/Val sowie zu den Follow-Up-Zeitpunkten, frühestens einen Monat nach Therapiebeginn, erfasst. Bei 304 Patienten wurden spezifische Parameter auf ihren Zusammenhang mit LVEF-Änderungen hin untersucht. Parameter die mit relevanter Änderung der LVEF assoziiert waren, wurden in einem linearen Regressionsmodell auf ihren Vorhersagewert der LVEF-Änderung sowie ihre wechselseitige Abhängigkeit überprüft. Mit signifikant

größerer LVEF-Zunahme gingen dabei das Vorliegen einer nicht-ischämischen und gemischt nicht-ischämischen/ischämischen Kardiomyopathie (GNICM), Patientenalter ≤ 75 Jahre, normale Nierenfunktion, kurzer Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Therapiebeginn mit Sac/Val (≤ 12 Monate), fehlende Vorbehandlung mit ARB/ACEI sowie höhere Sac/Val-Dosis bei Follow-Up ($> 24/26$ mg bid) einher. Im Regressionsmodell erweisen sich die ätiologische Zugehörigkeit, der Abstand zwischen Erstdiagnose der Herzinsuffizienz und Therapiebeginn mit Sac/Val, das Vorliegen einer ARB/ACEI-Vortherapie sowie die Nierenfunktion als unabhängige Prädiktoren mit signifikantem Vorhersagewert, wohingegen sich das Patientenalter als schwacher Prädiktor herausstellt. Bei ischämischer Kardiomyopathie (ICM) lag eine signifikante, jedoch klinisch nicht relevante Verbesserung der LVEF vor. Innerhalb der GNICM weisen die Myokarditis sowie die Tachymyopathie einen besonders günstigen LVEF-Verlauf auf, wohingegen die hypertensive sowie valvuläre Herzerkrankung ohne klinisch relevante Verbesserung einhergehen. Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie weist eine signifikante und klinisch grenzwertig relevante LVEF-Verbesserung auf. Mit der relativen LVEF-Änderung wurde eine alternative Zielgröße eingeführt und lässt gegenüber der absoluten LVEF-Änderung eine größere Objektivität und Vergleichbarkeit der LVEF-Änderung über das gesamte Spektrum der zugrundeliegenden Baseline-LVEF erwarten. Aus unseren Ergebnissen lassen sich Rückschlüsse auf die erwartbare LVEF-Änderung unter ARNI ziehen und so Patienten mit hohem Risiko eines Therapieversagens besser identifizieren. Diese Hochrisikopatienten können einer intensivierten Nachsorge zugeführt werden, um die Prognose durch alle verfügbaren Therapiestrategien dennoch bestmöglich positiv zu beeinflussen. Eine Validierung unserer Ergebnisse im Rahmen von randomisierten Studien ist im Verlauf sinnvoll, um die Änderungen der LVEF unter ARNI-Therapie in einem großen, prospektiven Kollektiv erneut auf ihre klinische Bedeutung hin zu prüfen.

Literaturverzeichnis

- AMBROSY, A. P., BRAUNWALD, E., MORROW, D. A., DEVORE, A. D., MCCAGUE, K., MENG, X., DUFFY, C. I., ROCHA, R., VELAZQUEZ, E. J. & INVESTIGATORS, P.-H. 2020. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *J Am Coll Cardiol*, 76, 1034-1048.
- AMOR-SALAMANCA, A., GUZZO-MERELLO, G., GONZALEZ-LOPEZ, E., DOMINGUEZ, F., RESTREPO-CORDOBA, A., COBO-MARCOS, M., GOMEZ-BUENO, M., SEGOVIA-CUBERO, J., ALONSO-PULPON, L. & GARCIA-PAVIA, P. 2018. Prognostic Impact and Predictors of Ejection Fraction Recovery in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71, 612-619.
- ANKER, S. D., SCHROEDER, S., ATAR, D., BAX, J. J., CECONI, C., COWIE, M. R., CRISP, A., DOMINJON, F., FORD, I., GHOFrani, H. A., GROPPER, S., HINDRICKS, G., HLATKY, M. A., HOLCOMB, R., HONARPOUR, N., JUKEMA, J. W., KIM, A. M., KUNZ, M., LEFKOWITZ, M., LE FLOCH, C., LANDMESSER, U., MCDONAGH, T. A., MCMURRAY, J. J., MERKELY, B., PACKER, M., PRASAD, K., REVKIN, J., ROSANO, G. M., SOMARATNE, R., STOUGH, W. G., VOORS, A. A. & RUSCHITZKA, F. 2016. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail*, 18, 482-9.
- BALMFORTH, C., SIMPSON, J., SHEN, L., JHUND, P. S., LEFKOWITZ, M., RIZKALA, A. R., ROULEAU, J. L., SHI, V., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K., ZILE, M. R., PACKER, M. & MCMURRAY, J. J. V. 2019. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFREF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*, 7, 457-465.
- BERG, D. D., BRAUNWALD, E., DEVORE, A. D., LALA, A., PINNEY, S. P., DUFFY, C. I., GURMU, Y., VELAZQUEZ, E. J. & MORROW, D. A. 2020. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 8, 834-843.
- BERNARDEZ-PEREIRA, S., RAMIRES, F. J. A., DE MELO, R. F. T. & PEREIRA-BARRETTO, A. C. 2018. Was the Enalapril Dose Too Low in the PARADIGM-HF Trial? *Cardiol Rev*, 26, 196-200.
- BORLAUG, B. A., LAM, C. S., ROGER, V. L., RODEHEFFER, R. J. & REDFIELD, M. M. 2009. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 54, 410-8.
- BOZKURT, B., COATS, A. & TSUTSUI, H. 2021. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*.
- BROUWERS, F. P., DE BOER, R. A., VAN DER HARST, P., VOORS, A. A., GANSEVOORT, R. T., BAKKER, S. J., HILLEGE, H. L., VAN VELDHUISEN, D. J. & VAN GILST, W. H. 2013. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 34, 1424-31.
- CARDINALE, D., COLOMBO, A., LAMANTIA, G., COLOMBO, N., CIVELLI, M., DE GIACOMI, G., RUBINO, M., VEGLIA, F., FIORENTINI, C. & CIPOLLA, C. M. 2010. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 55, 213-20.
- CHIONCEL, O., LAINSCAK, M., SEFEROVIC, P. M., ANKER, S. D., CRESPO-LEIRO, M. G., HARJOLA, V. P., PARISSIS, J., LAROCHE, C., PIEPOLI, M. F., FONSECA, C., MEBAZAA, A., LUND, L., AMBROSIO, G. A., COATS, A. J., FERRARI, R., RUSCHITZKA, F., MAGGIONI, A. P. &

- FILIPPATOS, G. 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19, 1574-1585.
- CLELAND, J. G., ABRAHAM, W. T., LINDE, C., GOLD, M. R., YOUNG, J. B., CLAUDE DAUBERT, J., SHERFESEE, L., WELLS, G. A. & TANG, A. S. 2013. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 34, 3547-56.
- COHN, J. N., FERRARI, R. & SHARPE, N. 2000. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 35, 569-82.
- CONRAD, N., JUDGE, A., TRAN, J., MOHSENI, H., HEDGECOTT, D., CRESPILO, A. P., ALLISON, M., HEMINGWAY, H., CLELAND, J. G., MCMURRAY, J. J. V. & RAHIMI, K. 2018. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*, 391, 572-580.
- CRESPO-LEIRO, M. G., ANKER, S. D., MAGGIONI, A. P., COATS, A. J., FILIPPATOS, G., RUSCHITZKA, F., FERRARI, R., PIEPOLI, M. F., DELGADO JIMENEZ, J. F., METRA, M., FONSECA, C., HRADEC, J., AMIR, O., LOGEART, D., DAHLSTROM, U., MERKELY, B., DROZDZ, J., GONCALVESOVA, E., HASSANEIN, M., CHIONCEL, O., LAINSCAK, M., SEFEROVIC, P. M., TOUSOULIS, D., KAVOLIUNIENE, A., FRUHWALD, F., FAZLIBEGOVIC, E., TEMIZHAN, A., GATZOV, P., ERGLIS, A., LAROCHE, C., MEBAZAA, A. & HEART FAILURE ASSOCIATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF, C. 2016. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*, 18, 613-25.
- CURTIS, A. B., WORLEY, S. J., CHUNG, E. S., LI, P., CHRISTMAN, S. A. & ST JOHN SUTTON, M. 2016. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2148-2157.
- DAMMAN, K., ANDERSEN, K., BELOHLAVEK, J., LEFKOWITZ, M. P., ROULEAU, J. L., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K., ZILE, M., PACKER, M., MCMURRAY, J. J. V. & INVESTIGATORS, P.-H. C. 2015. Angiotensin receptor neprilysin inhibition and renal function and in heart failure: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*, 36, 545-545.
- DAMMAN, K., GORI, M., CLAGGETT, B., JHUND, P. S., SENNI, M., LEFKOWITZ, M. P., PRESCOTT, M. F., SHI, V. C., ROULEAU, J. L., SWEDBERG, K., ZILE, M. R., PACKER, M., DESAI, A. S., SOLOMON, S. D. & MCMURRAY, J. J. V. 2018. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 6, 489-498.
- DUNLAY, S. M., ROGER, V. L., WESTON, S. A., JIANG, R. & REDFIELD, M. M. 2012. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 5, 720-6.
- EIGER, D., PONDE, N. F., AGBOR-TARH, D., MORENO-ASPITIA, A., PICCART, M., HILBERS, F. S., WERNER, O., CHUMSRI, S., DUECK, A., KROEP, J. R., GOMEZ, H., LANG, I., RODEHEFFER, R. J., EWER, M. S., SUTER, T. & DE AZAMBUJA, E. 2020. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*, 122, 1453-1460.
- FENG, L. L., KARPINSKI, P. H., SUTTON, P., LIU, Y. G., HOOK, D. F., HU, B., BLACKLOCK, T. J., FANWICK, P. E., PRASHAD, M., GODTFREDSSEN, S. & ZILTENER, C. 2012. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*, 53, 275-276.
- GAN, L., LANGENICKEL, T., PETRUCK, J., KODE, K., RAJMAN, I., CHANDRA, P., ZHOU, W., REBELLO, S. & SUNKARA, G. 2016. Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *J Clin Pharmacol*, 56, 78-86.

- GAYAT, E., ARRIGO, M., LITTNEROVA, S., SATO, N., PARENICA, J., ISHIHARA, S., SPINAR, J., MULLER, C., HARJOLA, V. P., LASSUS, J., MIRO, O., MAGGIONI, A. P., ALHABIB, K. F., CHOI, D. J., PARK, J. J., ZHANG, Y., ZHANG, J., JANUZZI, J. L., JR., KAJIMOTO, K., COHEN-SOLAL, A., MEBAZAA, A. & NETWORK, G. 2018. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail*, 20, 345-354.
- GENTILE, F., SCIARRONE, P., ZAMORA, E., DE ANTONIO, M., SANTIAGO, E., DOMINGO, M., AIMO, A., GIANNONI, A., PASSINO, C., CODINA, P., BAYES-GENIS, A., LUPON, J., EMDIN, M. & VERGARO, G. 2021. Body mass index and outcomes in ischaemic versus non-ischaemic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*, 28, 948-955.
- GHIMIRE, A., FINE, N., EZEKOWITZ, J. A., HOWLETT, J., YOUNGSON, E. & MCALISTER, F. A. 2019. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. *Eur Heart J*, 40, 2110-2117.
- GOPINATHANNAIR, R., DHAWAN, R., LAKKIREDDY, D. R., MURRAY, A., ANGUS, C. R., FARID, T., MAR, P. L., ATKINS, D. & OLSHANSKY, B. 2021. Predictors of myocardial recovery in arrhythmia-induced cardiomyopathy: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 32, 1085-1092.
- GOPINATHANNAIR, R., ETHERIDGE, S. P., MARCHLINSKI, F. E., SPINALE, F. G., LAKKIREDDY, D. & OLSHANSKY, B. 2015. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol*, 66, 1714-28.
- GU, J., NOE, A., CHANDRA, P., AL-FAYOUMI, S., LIGUEROS-SAYLAN, M., SARANGAPANI, R., MAAHS, S., KSANDER, G., RIGEL, D. F., JENG, A. Y., LIN, T. H., ZHENG, W. Y. & DOLE, W. P. 2010. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi). *Journal of Clinical Pharmacology*, 50, 401-414.
- GUZZO-MERELLO, G., COBO-MARCOS, M., GALLEGU-DELGADO, M. & GARCIA-PAVIA, P. 2014. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*, 6, 771-81.
- GUZZO-MERELLO, G., SEGOVIA, J., DOMINGUEZ, F., COBO-MARCOS, M., GOMEZ-BUENO, M., AVELLANA, P., MILLAN, I., ALONSO-PULPON, L. & GARCIA-PAVIA, P. 2015. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*, 3, 78-86.
- HALL, S. A., CIGARROA, C. G., MARCOUX, L., RISSER, R. C., GRAYBURN, P. A. & EICHHORN, E. J. 1995. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*, 25, 1154-61.
- HERSHBERGER, R. E., HEDGES, D. J. & MORALES, A. 2013. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*, 10, 531-47.
- HUMERES, C. & FRANGOGIANNIS, N. G. 2019. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart. *JACC Basic Transl Sci*, 4, 449-467.
- IOANNOU, A., METAXA, S., SIMON, S., MANDAL, A. K. J. & MISSOURIS, C. G. 2020. Comparison of the Effect of Sacubitril/Valsartan on Left Ventricular Systolic Function in Patients with Non-ischaemic and Ischaemic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 34, 755-762.
- JANUZZI, J. L., JR., PRESCOTT, M. F., BUTLER, J., FELKER, G. M., MAISEL, A. S., MCCAGUE, K., CAMACHO, A., PINA, I. L., ROCHA, R. A., SHAH, A. M., WILLIAMSON, K. M., SOLOMON, S. D. & INVESTIGATORS, P.-H. 2019. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 322, 1085-1095.

- JHUND, P. S., CLAGGETT, B. L., VOORS, A. A., ZILE, M. R., PACKER, M., PIESKE, B. M., KRAIGHER-KRAINER, E., SHAH, A. M., PRESCOTT, M. F., SHI, V., LEFKOWITZ, M., MCMURRAY, J. J., SOLOMON, S. D. & INVESTIGATORS, P. 2014. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*, 7, 953-9.
- JHUND, P. S., FU, M., BAYRAM, E., CHEN, C. H., NEGRUSZ-KAWECKA, M., ROSENTHAL, A., DESAI, A. S., LEFKOWITZ, M. P., RIZKALA, A. R., ROULEAU, J. L., SHI, V. C., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K., ZILE, M. R., MCMURRAY, J. J., PACKER, M., INVESTIGATORS, P.-H. & COMMITTEES 2015. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*, 36, 2576-84.
- KANG, D. H., PARK, S. J., SHIN, S. H., HONG, G. R., LEE, S., KIM, M. S., YUN, S. C., SONG, J. M., PARK, S. W. & KIM, J. J. 2019. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*, 139, 1354-1365.
- KANG, H., ZHANG, J., ZHANG, X., QIN, G., WANG, K., DENG, Z., FANG, Y. & CHEN, G. 2020. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol*, 884, 173444.
- KENCHAIHAH, S., EVANS, J. C., LEVY, D., WILSON, P. W., BENJAMIN, E. J., LARSON, M. G., KANNEL, W. B. & VASAN, R. S. 2002. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 347, 305-13.
- KEWCHAROEN, J., TRONGTORSACK, A., THANGJUI, S., KANITSORAPHAN, C. & PRASITLUMKUM, N. 2022. Female Gender Is Associated with an Increased Left Ventricular Ejection Fraction Recovery in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Med Sci (Basel)*, 10.
- KHATIBZADEH, S., FARZADFAR, F., OLIVER, J., EZZATI, M. & MORAN, A. 2013. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*, 168, 1186-94.
- KIDO, K., BIANCO, C., CACCAMO, M., FANG, W. & SOKOS, G. 2021. Evaluating Sacubitril/Valsartan Dose Dependence on Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Ann Pharmacother*, 55, 1069-1075.
- KINDERMANN, I., KINDERMANN, M., KANDOLF, R., KLINGEL, K., BULTMANN, B., MULLER, T., LINDINGER, A. & BOHM, M. 2008. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 118, 639-48.
- KRAIGHER-KRAINER, E., SHAH, A. M., GUPTA, D. K., SANTOS, A., CLAGGETT, B., PIESKE, B., ZILE, M. R., VOORS, A. A., LEFKOWITZ, M. P., PACKER, M., MCMURRAY, J. J., SOLOMON, S. D. & INVESTIGATORS, P. 2014. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 63, 447-56.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 233-70.
- LAVIE, C. J., ALPERT, M. A., ARENA, R., MEHRA, M. R., MILANI, R. V. & VENTURA, H. O. 2013. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*, 1, 93-102.
- LEE, Y. H., CHIOU, W. R., HSU, C. Y., LIN, P. L., LIANG, H. W., CHUNG, F. P., LIAO, C. T., LIN, W. Y. & CHANG, H. Y. 2022. Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients

- receiving sacubitril/valsartan treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 8, 118-129.
- LITWIN, S. E., ADAMS, T. D., DAVIDSON, L. E., MCKINLAY, R., SIMPER, S. C., RANSON, L. & HUNT, S. C. 2020. Longitudinal Changes in Cardiac Structure and Function in Severe Obesity: 11-Year Follow-Up in the Utah Obesity Study. *J Am Heart Assoc*, 9, e014542.
- LLOYD-JONES, D. M., LARSON, M. G., LEIP, E. P., BEISER, A., D'AGOSTINO, R. B., KANNEL, W. B., MURABITO, J. M., VASAN, R. S., BENJAMIN, E. J., LEVY, D. & FRAMINGHAM HEART, S. 2002. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106, 3068-72.
- LUPON, J., GAVIDIA-BOVADILLA, G., FERRER, E., DE ANTONIO, M., PERERA-LLUNA, A., LOPEZ-AYERBE, J., DOMINGO, M., NUNEZ, J., ZAMORA, E., MOLINER, P., DIAZ-RUATA, P., SANTESMASES, J. & BAYES-GENIS, A. 2018. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 72, 591-601.
- MCDONAGH, T. A., METRA, M., ADAMO, M., GARDNER, R. S., BAUMBACH, A., BOHM, M., BURRI, H., BUTLER, J., CELUTKIENE, J., CHIONCEL, O., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., FARMAKIS, D., GILARD, M., HEYMANS, S., HOES, A. W., JAARSMA, T., JANKOWSKA, E. A., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LYON, A. R., MCMURRAY, J. J. V., MEBAZAA, A., MINDHAM, R., MUNERETTO, C., FRANCESCO PIEPOLI, M., PRICE, S., ROSANO, G. M. C., RUSCHITZKA, F., KATHRINE SKIBELUND, A. & GROUP, E. S. C. S. D. 2022. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 24, 4-131.
- MCMURRAY, J. J., PACKER, M., DESAI, A. S., GONG, J., LEFKOWITZ, M. P., RIZKALA, A. R., ROULEAU, J. L., SHI, V. C., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K., ZILE, M. R., INVESTIGATORS, P.-H. & COMMITTEES 2014. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371, 993-1004.
- MERLO, M., CAIFFA, T., GOBBO, M., ADAMO, L. & SINAGRA, G. 2018. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 18, 52-57.
- MERLO, M., PYXARAS, S. A., PINAMONTI, B., BARBATI, G., DI LENARDA, A. & SINAGRA, G. 2011. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1468-76.
- MEYER, S., BROUWERS, F. P., VOORS, A. A., HILLEGE, H. L., DE BOER, R. A., GANSEVOORT, R. T., VAN DER HARST, P., RIENSTRA, M., VAN GELDER, I. C., VAN VELDHUISEN, D. J., VAN GILST, W. H. & VAN DER MEER, P. 2015. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*, 104, 342-50.
- MONGE, M., LORTHIOIR, A., BOBRIE, G. & AZIZI, M. 2013. New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 14, 285-9.
- MOTIEJUNAITE, J., AKIYAMA, E., COHEN-SOLAL, A., MAGGIONI, A. P., MUELLER, C., CHOI, D. J., KAVOLIUNIENE, A., CELUTKIENE, J., PARENICA, J., LASSUS, J., KAJIMOTO, K., SATO, N., MIRO, O., PEACOCK, W. F., MATSUE, Y., VOORS, A. A., LAM, C. S. P., EZEKOWITZ, J. A., AHMED, A., FONAROW, G. C., GAYAT, E., REGITZ-ZAGROSEK, V. & MEBAZAA, A. 2020. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J*, 41, 1357-1364.
- MUELLER, K. A. L., HEINZMANN, D., KLINGEL, K., FALLIER-BECKER, P., KANDOLF, R., KILIAS, A., WALKER-ALLGAIER, B., BORST, O., KUMBRINK, J., KIRCHNER, T., LANGER, H., GEISLER, T., SCHREIECK, J., GRAMLICH, M., GAWAZ, M. & SEIZER, P. 2017. Histopathological and

- Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 69, 2160-2172.
- MYHRE, P. L., VADUGANATHAN, M., CLAGGETT, B., PACKER, M., DESAI, A. S., ROULEAU, J. L., ZILE, M. R., SWEDBERG, K., LEFKOWITZ, M., SHI, V., MCMURRAY, J. J. V. & SOLOMON, S. D. 2019. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1264-1272.
- O'BRIEN, P. J., IANUZZO, C. D., MOE, G. W., STOPPS, T. P. & ARMSTRONG, P. W. 1990. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. *Can J Physiol Pharmacol*, 68, 34-9.
- PADWAL, R., MCALISTER, F. A., MCMURRAY, J. J., COWIE, M. R., RICH, M., POCOCK, S., SWEDBERG, K., MAGGIONI, A., GAMBLE, G., ARITI, C., EARLE, N., WHALLEY, G., POPPE, K. K., DOUGHTY, R. N., BAYES-GENIS, A. & META-ANALYSIS GLOBAL GROUP IN CHRONIC HEART, F. 2014. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)*, 38, 1110-4.
- PERRY, G. J., WEI, C. C., HANKES, G. H., DILLON, S. R., RYNDERS, P., MUKHERJEE, R., SPINALE, F. G. & DELL'ITALIA, L. J. 2002. Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1374-9.
- POCOCK, S. J., ARITI, C. A., MCMURRAY, J. J., MAGGIONI, A., KOBER, L., SQUIRE, I. B., SWEDBERG, K., DOBSON, J., POPPE, K. K., WHALLEY, G. A., DOUGHTY, R. N. & META-ANALYSIS GLOBAL GROUP IN CHRONIC HEART, F. 2013. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*, 34, 1404-13.
- PU, M., GAO, Z., PU, D. K. & DAVIDSON, W. R., JR. 2013. Effects of early, late, and long-term nonselective beta-blockade on left ventricular remodeling, function, and survival in chronic organic mitral regurgitation. *Circ Heart Fail*, 6, 756-62.
- SAEGUSA, S., FEI, Y., TAKAHASHI, T., SUMINO, H., MORIYA, J., KAWAURA, K., YAMAKAWA, J., ITOH, T., MORIMOTO, S., NAKAHASHI, T., IWAI, K., MATSUMOTO, M. & KANDA, T. 2007. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. *Cardiovasc Drugs Ther*, 21, 155-60.
- SAWADA, Y., SUDA, M., YOKOYAMA, H., KANDA, T., SAKAMAKI, T., TANAKA, S., NAGAI, R., ABE, S. & TAKEUCHI, T. 1997. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*, 272, 20545-54.
- SCHILLER, N. B., SHAH, P. M., CRAWFORD, M., DEMARIA, A., DEVEREUX, R., FEIGENBAUM, H., GUTGESELL, H., REICHEK, N., SAHN, D., SCHNITTGER, I. & ET AL. 1989. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 2, 358-67.
- SHAH, A. M., CIKES, M., PRASAD, N., LI, G., GETCHEVSKI, S., CLAGGETT, B., RIZKALA, A., LUKASHEVICH, I., O'MEARA, E., RYAN, J. J., SHAH, S. J., MULLENS, W., ZILE, M. R., LAM, C. S. P., MCMURRAY, J. J. V., SOLOMON, S. D. & INVESTIGATORS, P.-H. 2019. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 74, 2858-2873.
- SHU, Q., WU, L., ZHANG, R., ZHANG, Q., HUANG, J. & MENG, Y. 2019. Age-dependent changes in cardiac performance, motor function, QoL, and mental status in metoprolol-treated chronic heart failure patients. *Sci Rep*, 9, 453.

- SOLOMON, S. D., MCMURRAY, J. J. V., ANAND, I. S., GE, J., LAM, C. S. P., MAGGIONI, A. P., MARTINEZ, F., PACKER, M., PFEFFER, M. A., PIESKE, B., REDFIELD, M. M., ROULEAU, J. L., VAN VELDHUISEN, D. J., ZANNAD, F., ZILE, M. R., DESAI, A. S., CLAGGETT, B., JHUND, P. S., BOYTSOV, S. A., COMIN-COLET, J., CLELAND, J., DUNGEN, H. D., GONCALVESOVA, E., KATOVA, T., KERR SARAIVA, J. F., LELONEK, M., MERKELY, B., SENNI, M., SHAH, S. J., ZHOU, J., RIZKALA, A. R., GONG, J., SHI, V. C., LEFKOWITZ, M. P., INVESTIGATORS, P.-H. & COMMITTEES 2019. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381, 1609-1620.
- SOLOMON, S. D., VADUGANATHAN, M., B, L. C., PACKER, M., ZILE, M., SWEDBERG, K., ROULEAU, J., M, A. P., DESAI, A., LUND, L. H., KOBER, L., ANAND, I., SWEITZER, N., LINSSSEN, G., MERKELY, B., LUIS ARANGO, J., VINEREANU, D., CHEN, C. H., SENNI, M., SIBULO, A., BOYTSOV, S., SHI, V., RIZKALA, A., LEFKOWITZ, M. & MCMURRAY, J. J. V. 2020. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*, 141, 352-361.
- SPERLONGANO, S., D'AMATO, A., TAGLIAMONTE, E., RUSSO, V., DESIDERIO, A., ILARDI, F., MUSCOGIURI, G., ESPOSITO, G., PONTONE, G., ESPOSITO, G. & D'ANDREA, A. 2022. Acute myocarditis: prognostic role of speckle tracking echocardiography and comparison with cardiac magnetic resonance features. *Heart Vessels*, 37, 121-131.
- SPINALE, F. G., EBLE, D. M., MUKHERJEE, R., JOHNSON, W. S. & WALKER, J. D. 1994. Left ventricular and myocyte structure and function following chronic ventricular tachycardia in rabbits. *Basic Res Cardiol*, 89, 456-67.
- STRAUSS, C. E., DUVAL, S., PASTORIUS, D. & HARRIS, K. M. 2012. Pharmacotherapy in the treatment of mitral regurgitation: a systematic review. *J Heart Valve Dis*, 21, 275-85.
- TAN, T. C., NEILAN, T. G., FRANCIS, S., PLANNA, J. C. & SCHERRER-CROSBIE, M. 2015. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol*, 5, 1517-40.
- TENG, T. H., HUNG, J., KNUIMAN, M., STEWART, S., ARNOLDA, L., JACOBS, I., HOBBS, M., SANFILIPPO, F., GEELHOED, E. & FINN, J. 2012. Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. *Int J Cardiol*, 158, 405-10.
- TOMINAGA, M., MATSUMORI, A., OKADA, I., YAMADA, T. & KAWAI, C. 1991. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy. Beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation*, 83, 2021-8.
- TSAO, C. W., LYASS, A., ENSERRO, D., LARSON, M. G., HO, J. E., KIZER, J. R., GOTTDIENER, J. S., PSATY, B. M. & VASAN, R. S. 2018. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 6, 678-685.
- TSCHOPE, C., AMMIRATI, E., BOZKURT, B., CAFORIO, A. L. P., COOPER, L. T., FELIX, S. B., HARE, J. M., HEIDECKER, B., HEYMANS, S., HUBNER, N., KELLE, S., KLINGEL, K., MAATZ, H., PARWANI, A. S., SPILLMANN, F., STARLING, R. C., TSUTSUI, H., SEFEROVIC, P. & VAN LINTHOUT, S. 2021. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*, 18, 169-193.
- VAHANIAN, A., BEYERSDORF, F., PRAZ, F., MILOJEVIC, M., BALDUS, S., BAUERSACHS, J., CAPODANNO, D., CONRADI, L., DE BONIS, M., DE PAULIS, R., DELGADO, V., FREEMANTLE, N., GILARD, M., HAUGAA, K. H., JEPSSON, A., JUNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SADABA, J. R., TRIBOUILLOY, C., WOJAKOWSKI, W. & GROUP, E. E. S. D. 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43, 561-632.

- VAN RIET, E. E., HOES, A. W., WAGENAAR, K. P., LIMBURG, A., LANDMAN, M. A. & RUTTEN, F. H. 2016. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*, 18, 242-52.
- VARDENY, O., CLAGGETT, B., KACHADOURIAN, J., PEARSON, S. M., DESAI, A. S., PACKER, M., ROULEAU, J., ZILE, M. R., SWEDBERG, K., LEFKOWITZ, M., SHI, V., MCMURRAY, J. J. V. & SOLOMON, S. D. 2018. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*, 11, e004745.
- VARDENY, O., CLAGGETT, B., PACKER, M., ZILE, M. R., ROULEAU, J., SWEDBERG, K., TEERLINK, J. R., DESAI, A. S., LEFKOWITZ, M., SHI, V., MCMURRAY, J. J., SOLOMON, S. D., PROSPECTIVE COMPARISON OF, A. W. A. T. D. I. O. G. M. & MORBIDITY IN HEART FAILURE, I. 2016. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 18, 1228-1234.
- VELAZQUEZ, E. J., MORROW, D. A., DEVORE, A. D., AMBROSY, A. P., DUFFY, C. I., MCCAGUE, K., HERNANDEZ, A. F., ROCHA, R. A. & BRAUNWALD, E. 2018. Rationale and design of the comParlson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J*, 198, 145-151.
- VELAZQUEZ, E. J., MORROW, D. A., DEVORE, A. D., DUFFY, C. I., AMBROSY, A. P., MCCAGUE, K., ROCHA, R., BRAUNWALD, E. & INVESTIGATORS, P.-H. 2019. Angiotensin-Nephilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 380, 539-548.
- WISENBAUGH, T., SINOVICH, V., DULLABH, A. & SARELI, P. 1994. Six month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis*, 3, 197-204.
- WOODS, B., HAWKINS, N., MEALING, S., SUTTON, A., ABRAHAM, W. T., BESHAI, J. F., KLEIN, H., SCULPHER, M., PLUMMER, C. J. & COWIE, M. R. 2015. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*, 101, 1800-6.
- YARANOV, D., PUJAN, P., OSTWANI, W., ESMAIL, K., TINSLEY, J. & MILLER, A. 2017. Ethnicity and gender predict ejection fraction recovery in patients with heart failure and reduced ejection fraction in a large urban teaching medical center. *Circulation*, 136, 45-47.
- ZANNAD, F., FERREIRA, J. P., POCOCCO, S. J., ANKER, S. D., BUTLER, J., FILIPPATOS, G., BRUECKMANN, M., OFSTAD, A. P., PFARR, E., JAMAL, W. & PACKER, M. 2020. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 396, 819-829.
- ZILE, M. R., CLAGGETT, B. L., PRESCOTT, M. F., MCMURRAY, J. J., PACKER, M., ROULEAU, J. L., SWEDBERG, K., DESAI, A. S., GONG, J., SHI, V. C. & SOLOMON, S. D. 2016. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 68, 2425-2436.

5 Erklärung zum Eigenanteil

Die Promotionsarbeit mit dem Titel „Intensiviertes Risikoassessment bei Herzinsuffizienz – Charakterisierung von Prädiktoren für die Veränderung der systolischen linksventrikulären Funktion unter Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan“ wurde in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Karin Müller durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich, Florian Appenzeller, in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Karin Müller.

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.10.2023

Mein besonderer Dank gilt

Frau PD Dr. med. Karin Müller für Ihre Unterstützung in der Durchführung dieser Arbeit und für alles was ich dabei gelernt habe,

Frau Dr. sc. hum. Tatsiana Castor für Ihre hilfreichen Korrekturvorschläge,

Herrn Dr. med. Jonas Heitmann für den konstruktiven Gedankenaustausch während der Vorbereitung dieser Arbeit,

Herrn Dr. med. Jens Strohäker für den unentwegten Beistand auch in schwierigen Situationen,

Meinen Eltern, die all das möglich gemacht haben.