

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Prognostische Relevanz des Komorbiditätenprofils
bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz
und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF)**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nadja Seer

aus **München**

Würzburg, April 2023

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Korreferent: Prof. Dr. med. Rüdiger Pryss

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2023

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Syndrom Herzinsuffizienz: Überblick über den Stand der Forschung	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie.....	1
1.1.3	Klassifikation der Herzinsuffizienz	2
1.1.3.1	Akute und chronische Herzinsuffizienz	2
1.1.3.2	Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF).....	3
1.1.4	Klinisches Profil der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF).....	3
1.2	Determinanten von HFpEF.....	4
1.2.1	Einfluss von Alter und Geschlecht	4
1.2.2	Komorbiditäten mit Einfluss auf HFpEF	5
1.2.3	Rolle der natriuretischen Peptide.....	6
1.2.4	Diagnostischer Algorithmus für HFpEF	7
1.3	Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Acute Heart Failure (AHF) Register Würzburg.....	9
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
2.1.2	Ethikvotum	9
2.1.3	Patientenregistrierung und Datenerhebung	9
2.1.4	Datenbank	10
2.2	Vergleichspublikation (Kao et al., 2015)	10
2.2.1	Fragestellung	10
2.2.2	Patientenkollektiv.....	11
2.2.3	Ergebnisse.....	11
2.3	Übertragung der Vergleichsstudie (Kao et al.) auf das AHF-Register.....	12
2.3.1	Patientenkollektiv.....	12
2.3.2	Polytome latente Klassifizierung (poLCA)	13
2.3.3	Definition der Endpunkte	14
2.4	Neu abgeleitete poLCA.....	16
2.5	Datenanalyse.....	16
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register	19
3.1.1	Auswertung basierend auf Phänotypisierung zur Baseline	19
3.1.1.1	Populationscharakteristika und Klasseneinteilung	19
3.1.1.2	Endpunkte und prognostische Vorhersagekraft der Klassen	22
3.1.2	Auswertung basierend auf Phänotypisierung zum 6-Monatszeitpunkt	25

3.1.2.1	Populationscharakteristika und Klasseneinteilung	25
3.1.2.2	Endpunkte und Prognosen der Klassen.....	27
3.2	<i>Quantitativer Vergleich mit den Ergebnissen von Kao et al.</i>	30
3.2.1	Populationscharakteristika	30
3.2.2	Klasseneinteilung.....	32
3.2.3	Komorbiditätenprofile der Klassen.....	33
3.2.4	Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen	35
3.2.4.1	Einteilung basierend auf Phänotypisierung zur Baseline	35
3.2.4.2	FUP6-Einteilung.....	37
3.2.5	Potentielle Confounder der Prognose	39
3.3	<i>Ergebnisse der eigenen poLCA des AHF-Registers</i>	41
3.3.1	Klasseneinteilung und Komorbiditätenprofile	41
3.3.2	Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen	43
3.3.3	Vergleich mit den Ergebnissen aus der Replikation von Kao et al.	46
3.4	<i>Sensitivitätsanalyse mit NT-proBNP als Zusatzvariable</i>	47
3.4.1	Klasseneinteilung und Komorbiditätenprofile	47
3.4.2	Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen	49
3.4.3	Einfluss des NT-proBNP auf die Klassenzuordnung und Endpunkte.....	52
4	Diskussion	55
4.1	<i>Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage</i>	55
4.1.1	Vergleichenbare Studien zur Klassifizierung von Patienten mit HFpEF	55
4.1.2	Einfluss einzelner Variablen auf die Prognose von Patienten mit HFpEF	56
4.2	<i>Einfluss weiterer Faktoren auf die Prognose von Patienten mit HFpEF</i>	57
4.2.1	N-terminales-proBNP.....	57
4.2.2	NYHA-Klasse.....	58
4.2.3	C-reaktives Protein (CRP).....	58
4.3	<i>Limitationen der Untersuchung</i>	59
4.3.1	Unterschiede in der Populationszusammensetzung	59
4.3.2	Das AHF-Register als „realitätsgetreue“ Population.....	60
4.3.3	Aussagekraft der Variablen.....	60
4.3.4	Definition der Endpunkte	61
4.3.5	Fallzahl des AHF-Registers	62
4.3.6	Limitationen der poLCA von Kao et al.	63
5	Zusammenfassung	65
	Verzeichnisse	69
	Lebenslauf	79
	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

ACS:	<i>Akutes Koronarsyndrom</i>
AHF:	<i>Akute Herzinsuffizienz (Acute Heart Failure)</i>
AP:	<i>Angina Pectoris</i>
BL:	<i>Baseline</i>
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
BNP:	<i>natriuretisches Peptid Typ B</i>
CRF:	<i>Case Report Form</i>
DZHI:	<i>Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz</i>
eGFR:	<i>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)</i>
FUP6:	<i>6-Monats-Follow-Up</i>
HFmrEF:	<i>Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion</i>
HFpEF:	<i>Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion</i>
HFrEF:	<i>Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</i>
KHK:	<i>koronare Herzkrankheit</i>
LVEF:	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
NT-proBNP:	<i>N-terminales natriuretisches Peptid Typ B</i>
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
poLCA:	<i>polytome latente Klassenanalyse</i>
UKW:	<i>Universitätsklinikum Würzburg</i>

1 Einleitung

1.1 Syndrom Herzinsuffizienz: Überblick über den Stand der Forschung

1.1.1 Definition und Epidemiologie

„Herzinsuffizienz bedeutet Einschränkung der normalen Herzfunktion mit herabgesetzter Förderleistung und/oder Blutrückstau“¹. Diese Definition der Herzinsuffizienz stellt die Kernproblematik des Krankheitsbildes allgemein, wenngleich stark vereinfacht dar. Im Journal of Cardiac Failure wurde im Jahre 2021 eine neue *Universal Definition of Heart Failure* veröffentlicht². Dabei wurde die Herzinsuffizienz als klinisches Syndrom definiert, bei dem der Patient Symptome einer „strukturellen oder funktionellen kardialen Abnormalität“ und mindestens eines der folgenden Zeichen aufweisen muss: ein erhöhtes NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) oder eine kardial verursachte pulmonale oder systemische Überlastung².

Herzinsuffizienz ist eine Krankheit, die vor allem aufgrund des demografischen Wandels sowohl in Deutschland, als auch weltweit immer mehr an Bedeutung gewinnt. Studien belegten eine Herzinsuffizienzprävalenz von etwa 4,0% mit einer Inzidenz von 655 pro 100 000 Einwohner und einer Todesrate von 16,3% in Deutschland³. Die ansteigende Lebenserwartung und die durch immer bessere Behandlungsmöglichkeiten steigenden Überlebenschancen akuter kardiovaskulärer Erkrankungen lassen darauf schließen, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz weiter anwachsen wird⁴. Im Jahr 2050 werden Schätzungen zufolge 350.000 der über 80-jährigen Personen in Deutschland von einer Herzinsuffizienz betroffen sein, im Vergleich dazu waren es im Jahr 2006 nur 141.000⁴.

1.1.2 Ätiologie

Die Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind multipel und werden häufig durch verschiedene Komorbiditäten oder vorausgehende Erkrankungen beeinflusst. In den westlichen Ländern ist das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung der wichtigste Prädiktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz⁵. Häufig finden sich in der Krankheitsgeschichte von Patienten mit Herzinsuffizienz ein vorausgegangener Myokardinfarkt oder eine Angina

pectoris^{6,7}. Bluthochdruck, das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung und Rhythmusstörungen gelten als weitere wichtige Prädiktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz⁷. Aufgrund der enormen Tragweite, die die Herzdysfunktion auf praktisch alle anderen menschlichen Organsysteme nehmen kann, spricht man auch vom „Syndrom Herzinsuffizienz“.

1.1.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz lässt sich auf verschiedene Weisen klassifizieren. Im Folgenden soll nur auf die Differenzierung zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz, sowie nach dem Grad der Beeinträchtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eingegangen werden, da diese Formen in der vorliegenden Arbeit von besonderer Bedeutung sind.

1.1.3.1 Akute und chronische Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz „entwickelt sich über einen längeren Zeitraum“⁸. Die Einordnung des Schweregrads einer chronischen Herzinsuffizienz erfolgt nach der sogenannten NYHA-Klassifikation. Diese beruft sich auf die Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) und wird in vier Klassen NYHA I bis IV eingeteilt⁸. Mit steigender NYHA-Klasse nimmt die körperliche Einschränkung der Patienten durch ihre Herzerkrankung zu⁸. Patienten mit NYHA-Klasse I sind demnach asymptomatisch und auch bei schwerer körperlicher Belastung durch ihre Herzerkrankung im Vergleich zu gesunden Personen nicht eingeschränkt, während Patienten der NYHA-Klasse IV schon in Ruhe an Dyspnoe leiden⁸.

Eine akute Herzinsuffizienz ist definiert als plötzliche Verschlechterung der Symptome einer Herzinsuffizienz⁹. Dies kann nach einem akuten Ereignis wie beispielsweise schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen auftreten, die meisten Patienten werden allerdings im Rahmen einer sogenannten akuten kardialen Dekompensation hospitalisiert¹⁰. Dabei kann der Körper die Auswirkungen der Herzinsuffizienz nicht mehr kompensieren, häufig entwickeln sich Dyspnoe und Ödeme. Eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz ist mit einer hohen Rehospitalisierungsrate und Mortalität verbunden¹⁰.

1.1.3.2 Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)

Weiterhin unterscheidet man eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) und erhaltener LVEF (HFpEF). Nach der neuesten Leitlinie existiert außerdem eine Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF)¹¹. Die Ejektionsfraktion von Patienten mit einer HFrEF liegt definitionsgemäß bei 40% und niedriger, die der Patienten mit einer HFpEF bei 50% und höher. Mit der neu eingeführten Gruppe der HFmrEF wird die Patientengruppe mit einer mäßiggradig eingeschränkten LVEF von 41-49% beschreiben¹¹.

HFpEF betrifft mittlerweile mehr als die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz¹². Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der HFpEF von 1987 bis 2001 bei gleich bleibender Mortalität anstieg¹³. Trotz steigender Anzahl an erkrankten Patienten gab es im Gegensatz zur HFrEF lange Zeit keine Behandlungsmöglichkeit zur Verbesserung der Prognose¹⁴. Neuere Studien zeigten einen positiven Effekt des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin auf die Symptomatik einer HFpEF sowie den körperlichen Zustand dieser Patienten¹⁵.

1.1.4 Klinisches Profil der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF)

Das klinische Bild eines Patienten mit HFpEF kann sich in vielfältiger Weise darstellen. Die Symptomatik der Betroffenen wird in erster Linie durch Belastungsdyspnoe und Ödeme, gelegentlich auch Angina Pectoris beschrieben und ist damit vom Symptomprofil von Patienten mit HFrEF nicht zu unterscheiden¹⁶. Da parallel zu einer Herzinsuffizienz häufig Komorbiditäten wie Adipositas, Lungen- oder Nierenerkrankungen vorliegen, die eine vergleichbare Symptomatik hervorrufen können, und die Ejektionsfraktion bei einer HFpEF definitionsgemäß erhalten ist, kann oft nur schwer differenziert werden, ob die Beschwerden durch eine HFpEF oder alleinig durch Begleiterkrankungen hervorgerufen sind¹⁶. Nach der bei der Konzipierung des Projektes aktuellen Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology 2016) muss zur Diagnosesicherung „HFpEF“ zusätzlich zur klinischen Symptomatik des Patienten eine Erhöhung der Serumkonzentration der natriuretischen Peptide und entweder eine strukturelle Herzerkrankung oder eine diastolische Dysfunktion vorliegen¹¹.

1.2 Determinanten von HFpEF

Studienresultaten zufolge sind Patienten mit HFpEF im Vergleich zu denjenigen mit HFrEF im Durchschnitt älter und häufiger von Hypertonie und Vorhofflimmern betroffen¹³. Ähnlich wie bei HFrEF kommt auch bei HFpEF Komorbiditäten ein ganz entscheidender Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose zu¹⁷.

Komorbiditäten können den Verlauf, die Prognose und den Behandlungserfolg einer Herzinsuffizienz in verschiedenster Weise beeinflussen: einerseits können durch beispielsweise eine vorliegende renale Dysfunktion sowohl die Symptome der Herzinsuffizienz verschlechtert, als auch die Lebensqualität des Patienten signifikant reduziert werden¹⁷. Des Weiteren schränken Komorbiditäten häufig die verfügbaren Therapieoptionen ein, dies wäre z. B. bei einer Hyperkaliämie der Fall, die eine Kontraindikation für die Gabe von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems darstellt¹⁷. Außerdem kann es zu Interaktionen zwischen verschiedenen pharmakologischen Stoffen kommen, die für die Behandlung der Herzinsuffizienz und der vorliegenden Komorbiditäten eingesetzt werden¹⁷.

1.2.1 Einfluss von Alter und Geschlecht

Das Alter des Patienten spielt für die Entstehung vieler Krankheiten eine wichtige Rolle, so auch für die Herzinsuffizienz. Studien zufolge steigt die Mortalität und auch Morbidität der Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, mit dem Alter an¹⁸. Es wurde gezeigt, dass es möglich ist, durch funktionelle Untersuchungen des Herzens das individuelle „kardiale Alter“ zu bestimmen, und so Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten mit Herzinsuffizienz ziehen zu können¹⁹. Auch das Geschlecht der Patienten ist bedeutend für die Entstehung und den Verlauf einer Herzinsuffizienz²⁰.

Der nachfolgende Abschnitt stellt den 2019 von Lam et al. beschriebenen Zusammenhang dar²⁰: allgemein entwickeln Männer eher eine HFrEF, wohingegen bei Frauen eine HFpEF häufiger auftritt. Außerdem korreliert das Geschlecht auch mit dem Auftreten weiterer Komorbiditäten und dem daraus entstehenden Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Frauen bei Vorliegen eines Diabetes mellitus häufiger eine Herzinsuffizienz entwickelten als Männer. Speziell für Patienten mit

HFpEF konnte in der Studie I-PRESERVE gezeigt werden, dass die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate der Frauen etwa 20% unter der von Männern lag²¹.

1.2.2 Komorbiditäten mit Einfluss auf HFpEF

Im Folgenden wird vor allem auf diejenigen Komorbiditäten eingegangen, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind. Das Gewicht korreliert Savij et al. zufolge mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz, wobei mit steigendem BMI (Body-Mass-Index) das Risiko eine HFpEF zu entwickeln höher ist als das, an einer HFrEF zu erkranken²². Aktuelle Studien zufolge haben allerdings Patienten, die an einer Herzinsuffizienz und Adipositas Grad 1 leiden, eine bessere Prognose als solche mit Normal- oder Untergewicht. Diese Korrelation wird auch *Obesity Paradox* genannt^{23,24}.

Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen dem Cholesterin-Spiegel eines an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten und dem Risiko dieses Patienten, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Es konnte gezeigt werden, dass ein niedrigerer Cholesterin-Spiegel häufig im Zusammenhang mit einem raschen Fortschreiten einer bestehenden Herzinsuffizienz steht²⁵. Hierbei wird allerdings diskutiert, ob der niedrigere Cholesterin-Spiegel tatsächlich die Ursache für diese Verschlechterung, oder lediglich ein Zeichen für ein fortgeschrittenes Stadium einer Herzinsuffizienz ist²⁶. Eine Therapie mit Statinen zur Senkung des Cholesterin-Spiegels zeigte einer aktuellen Meta-Analyse²⁷ zufolge allerdings einen positiven Effekt auf die Mortalitätsrate von Patienten mit HFpEF. Der Erfolg einer möglichen Therapie einer HFpEF mit Statinen ist derzeit aber noch nicht ausreichend untersucht²⁷.

Von Bedeutung für die Prognose eines Patienten ist auch ein als Komorbidität zu einer Herzinsuffizienz vorliegendes Vorhofflimmern, das aufgrund der pathophysiologischen Ähnlichkeit eine Herzinsuffizienz verursachen, aber auch eine Folge davon sein kann²⁸. Patienten, die sowohl an einer Herzinsuffizienz als auch an Vorhofflimmern leiden, haben eine höhere Mortalitätsrate als solche, bei denen nur eine der beiden Erkrankungen vorliegt²⁹.

Als Risikofaktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz gilt auch die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus. Nach den Ergebnissen der CHARM-Preserved-Studie war das Risiko einer Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen und die Mortalitätsrate bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz und eines Diabetes mellitus um 40% erhöht im Vergleich zu Patienten, die nur an einer Herzinsuffizienz erkrankt waren³⁰.

Des Weiteren besteht mehreren Studien zufolge ein Zusammenhang zwischen der Therapie eines Diabetes mellitus und dem Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses: dabei sollen Metformin und insbesondere SGLT2-Inhibitoren einen präventiven Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate haben³¹; andere Medikamente, darunter u.a. Sulfonylharnstoffe, haben keinen Einfluss auf eine Herzinsuffizienz oder gelten sogar als Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Ereignis³².

Der Einfluss einer koronaren Herzkrankheit auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz korreliert laut einer Studie von Rusinaru et al.³³ mit der LVEF: Patienten mit erhaltener LVEF haben demnach eine erhöhte Mortalitätsrate, insbesondere ein plötzlicher Tod tritt häufiger bei Patienten mit einer KHK (koronare Herzkrankheit) und Herzinsuffizienz auf, als dies bei Patienten ohne KHK als Komorbidität der Fall ist³³.

Die Nierenfunktion beeinflusst sowohl das Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, als auch die Prognose des Patienten hinsichtlich Mortalität und Morbidität³⁴. Die „Atherosclerosis risk in communities (ARIC)“³⁴-Studie konnte zeigen, dass die Prävalenz einer Herzinsuffizienz bei verringerter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) signifikant ansteigt, und eine bestehende Herzinsuffizienz bei verschlechterter Nierenfunktion schneller fortschreitet³⁴.

Eine Studie von Groenveld et al.³⁵, in der der Einfluss einer Anämie auf eine bestehende Herzinsuffizienz untersucht wurde, belegte, dass bei Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz eine als Komorbidität vorliegende Anämie sowohl bei Patienten mit erhaltener als auch reduzierter Pumpfunktion mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war³⁵.

1.2.3 Rolle der natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide BNP (Brain natriuretic peptide) und NT-proBNP (inaktives N-terminales Segment des BNP) stellen kardiale Marker da, die für die Diagnose einer Herzinsuffizienz und Einschätzung der Prognose eines Patienten eine große Rolle spielen³⁶⁻³⁸. Von Bedeutung ist dabei vor allem ihr hoher negativer prädiktiver Wert³⁹. Bei Vorliegen normaler Serumkonzentrationen kann eine akute Herzinsuffizienz bei vorliegender Dyspnoe weitestgehend ausgeschlossen werden und erlaubt somit die Abgrenzung zu Ursachen nicht-kardialen Ursprungs³⁹. Der NT-proBNP-Spiegel unterliegt Schwankungen und wird unter anderem durch das Alter eines Patienten, aber auch von einigen Komorbiditäten (z. B.

Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, akutes Koronarsyndrom, Vorhofflimmern) beeinflusst⁴⁰. Es wurde mehrfach gezeigt, dass eine Reduktion des NT-proBNP mit einer signifikant verringerten Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz und einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalitätsrate einhergeht⁴¹. Grund für eine Dyspnoe kann auch eine kardiale Dekompensation im Rahmen einer diastolischen Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF darstellen⁴². Lubien et al. ermittelten eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 83% für einen Cut-off-Wert von 62 pg/ml zur Bestimmung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF⁴².

1.2.4 Diagnostischer Algorithmus für HFpEF

Für die Diagnosestellung „Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion“ bei Patienten mit nicht-akuter HFpEF wurde in den ESC-Leitlinien 2016 ein „diagnostischer Algorithmus“ vorgestellt¹¹: Da sich die EF bei HFpEF im Normalbereich befindet, kann diese Art der Herzinsuffizienz im Gegensatz zu HFrEF nicht über die Pumpfunktion des Herzens erkannt und differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Grundpfeiler für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HFpEF stellen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die Durchführung eines EKG dar. Liegt in einem dieser Bereiche eine Auffälligkeit vor, erfolgt die Bestimmung der natriuretischen Peptide, die durch ihren hohen negativen prädiktiven Wert dem Ausschluss einer Herzinsuffizienz dienen. Bei Werten des NT-proBNP >125 pg/ml bzw. BNP >35 pg/ml wird eine Echokardiografie durchgeführt, mit deren Hilfe dann die Diagnose, sofern sie vorliegt, gestellt werden kann. Weitere diagnostische Mittel stellen beispielsweise der Stresstest oder der invasive Nachweis erhöhter Füllungsdrücke dar¹¹.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit stellt einen Vergleich zu einer von David Kao et al. im Jahr 2015 publizierten Studie dar⁴³. Dabei wurden Patienten mit einer HFpEF (EF \geq 45%) aus einer randomisierten Studienpopulation anhand ihres jeweiligen Komorbiditätenprofils in Phänogruppen eingeteilt, und untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Komorbiditäten und der Prognose hinsichtlich Hospitalisierung bzw. Tod der Patienten

besteht. Die Klasseneinteilung erfolgte mittels polytomer latenter Klassenanalyse (poLCA). Hierdurch können Verteilungsmuster von Variablen innerhalb einer Population erkannt und diese Population anhand dessen in sog. latente Klassen mit ähnlichen Merkmalsausprägungen eingeteilt werden.

Da die Studie von Kao et al. anhand einer randomisierten Studienpopulation durchgeführt wurde, die durch Ein- und Ausschlusskriterien determiniert war, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Ergebnisse dieser Studie auf eine naturalistische Population zu übertragen und damit die Allgemeingültigkeit der Schlussfolgerungen von Kao et al. zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen in Bezug auf Patienten mit HFpEF (EF \geq 45%) untersucht:

1. Gibt es Unterschiede hinsichtlich Populationszusammensetzung und Prognose zwischen dem naturalistischen Patientenkollektiv des AHF (*Acute Heart Failure*)-Registers und den Kollektiven, die in den randomisierten Studien I-PRESERVE (*Irbesarten in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*) und CHARM-Preserved (*Candesartan in Heart Failure*) untersucht wurden?
2. Lassen sich die poLCA-Ergebnisse von Kao et al. am Kollektiv des AHF Registers replizieren, d.h. werden vergleichbare Phänogruppen selektiert und sind diese ebenfalls prognostisch relevant?
3. Welchen Einfluss hat die Höhe des NT-proBNP auf die Klasseneinteilung und Prognose der verschiedenen Phänogruppen?

2 Material und Methoden

2.1 Acute Heart Failure (AHF) Register Würzburg

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das AHF-Register Würzburg ist eine aktuell noch laufende prospektive Kohortenstudie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) am Universitätsklinikum Würzburg (UKW), die von April 2014 bis 2020 rekrutierte. In das Register wurden Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgenommen, die im Zuge einer akuten Herzinsuffizienz (*de novo* oder im Rahmen einer dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz) am UKW hospitalisiert wurden. Das Projekt ist registriert unter der Nummer <http://www.isrctn.com/ISRCTN65006275>. Kriterien für die Aufnahme in das AHF-Register waren Volljährigkeit der Patienten, Vorliegen objektiver Kriterien für AHF und schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines kardiogenen Schocks oder die Listung für eine dringliche Herztransplantation. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die aufgrund einer *high-output* Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden.

2.1.2 Ethikvotum

Das Studienprotokoll des AHF-Registers wurde vor Beginn der Rekrutierung von der zuständigen Ethikkommission der Universität Würzburg (AZ-55/14) positiv bewertet. Alle Studienteilnehmenden erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur pseudonymisierten Datenerhebung und Auswertung. Die entsprechenden Studienunterlagen der Patienten werden für mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie am DZHI aufbewahrt.

2.1.3 Patientenregistrierung und Datenerhebung

Nach Aufklärung des Patienten und Einwilligung in die Studie erhielt jeder Studienteilnehmer eine pseudonyme AHF-Register-ID. Während der Indexhospitalisierung wurde das klinische Profil jedes Studienteilnehmers durch den verantwortlichen klinischen Arzt mittels standardisierter studienspezifischer Case Report Form (CRF) Bögen detailliert erfasst und alle

relevanten Vorgänge innerhalb der Hospitalisierungsphase dokumentiert. Anschließend erfolgten nach 6 und 12 Monaten, anschließend jährlich, Nachuntersuchungen ambulant im DZHI in Würzburg bis zu maximal 5 Jahren. Dabei wurde erneut mittels standardisierter Untersuchungen und Fragebögen ermittelt, ob und inwieweit sich der Gesundheitszustand der Patienten verändert hat und ob im Verlauf klinische Ereignisse eingetreten waren (Tod, Hospitalisierung). Bei Verhinderung der Patienten wurden diese Nachuntersuchungen telefonisch durchgeführt. Die Daten der *Non-Consenter* (Patienten, die der Teilnahme am AHF-Register nicht zustimmten) wurden anonymisiert in das Data Warehouse des DZHI überführt. Da für diese Patienten keine Follow-up-Informationen erhoben wurden, konnte hier nur der intrahospitale Verlauf mit den Daten der *Consenter* verglichen werden.

2.1.4 Datenbank

Die Informationen aus den CRF-Bögen wurden manuell in das elektronische Datenbanksystem *Secu-Trial®* eingetragen, die von Probanden ausgefüllten Fragebögen wurden eingescannt und importiert. Elektronische studienrelevante Daten wurden direkt aus dem Klinischen Informationssystem (KIS) in *Secu-Trial®* importiert.

2.2 Vergleichspublikation (Kao et al., 2015)

2.2.1 Fragestellung

Das im European Journal of Heart Failure veröffentlichte Manuskript *Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response*⁴³ untersuchte den Zusammenhang des Komorbiditätenprofils von Patienten mit HFpEF mit der Prognose der jeweiligen Patienten. In dieser Publikation wurde das Verfahren der poLCA eingesetzt, um die Teilnehmer der *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction (I-PRESERVE)*²¹ Studie anhand von elf prognostisch relevanten Variablen auf Ähnlichkeiten hin zu untersuchen⁴³. Appendix S1. Auf diese Weise wurden sechs Phänogruppen identifiziert, die jeweils ein charakteristisches Komorbiditätenprofil aufwiesen. Die Prognose der jeweiligen Phänogruppe

in Bezug auf Hospitalisierung und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz wurde ermittelt und zwischen den Phänogruppen verglichen. Abschließend wurde die Relevanz der mittels poLCA gefundenen Phänogruppen am Datensatz der Probanden der Studie *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction trial* (CHARM-Preserved)⁴⁴ validiert.

2.2.2 Patientenkollektiv

Als Patientenkohorte wurden das Studienkollektiv der I-PRESERVE-Studie sowie zur Validierung der Ergebnisse die Daten der CHARM-Preserved-Studie verwendet. Die Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie I-PRESERVE untersuchte den Effekt von Irbesartan auf die Hospitalisierungsrate, Mortalität und Morbidität von Patienten mit HFpEF²¹. Eingeschlossen wurden 4100 Patienten aus 25 Ländern mit einer LVEF von 45% und höher und einem Alter von mehr als 60 Jahren²¹.

Die CHARM-Preserved-Studie verfolgte ein ähnliches Ziel: 3023 Patienten mit einer LVEF von 40% oder höher wurde entweder Candesartan oder ein Placebo verabreicht, um die Auswirkungen auf die Prognose der Patienten hinsichtlich Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate zu untersuchen³⁰.

2.2.3 Ergebnisse

Die Untersuchungen von Kao et al. zeigten, dass es möglich ist, Patienten mit HFpEF anhand ihres Komorbiditätenprofils in Klassen einzuteilen. Die Prognosen dieser Klassen in Bezug auf Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate wiesen einen signifikanten Unterschied auf⁴³. Innovativ an dieser Analyse war, dass zum ersten Mal Variablen zur Determinierung der Prognose verwendet wurden, die in der klinischen Routine bei HFpEF-Patienten erhoben werden. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass anhand der verwendeten poLCA ohne großen Aufwand in der klinischen Praxis jeder Patient mit HFpEF einer Klasse zugeordnet und prognostisch eingeschätzt werden kann⁴³.

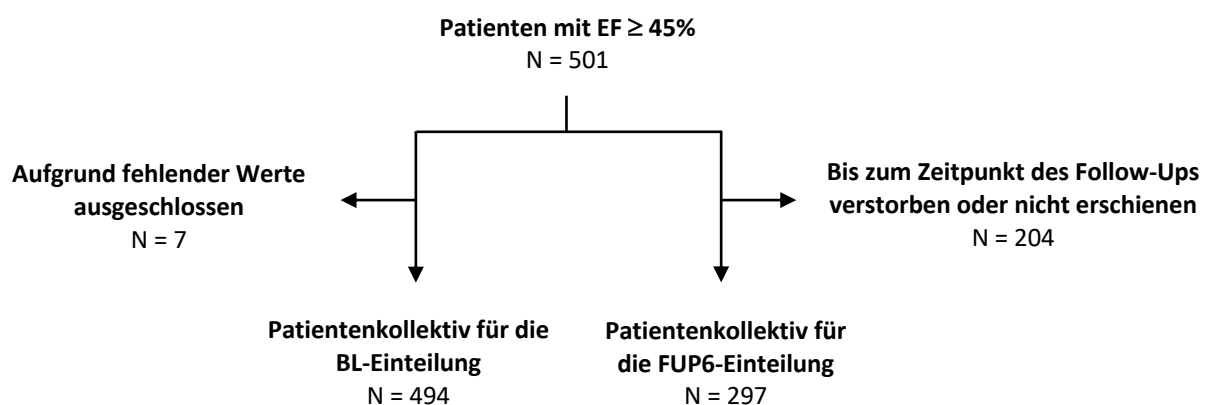
2.3 Übertragung der Vergleichsstudie (Kao et al.) auf das AHF-Register

2.3.1 Patientenkollektiv

Analog zur Vergleichsstudie wurden nur diejenigen Patienten des AHF-Registers in die Untersuchung mit einbezogen, die an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (definiert als LVEF $\geq 45\%$) litten. Die Zuteilung zur Gruppe „erhaltene Pumpfunktion“ basierte dabei auf der vor Entlassung aus dem Krankenhaus zuletzt durchgeführten Echokardiographie. Hierfür wurde angenommen, dass dieser Wert näherungsweise am besten der Pumpfunktion des Patienten im rekompensierten Zustand entspricht.

Das auf den Studienpopulationen von I-PRESERVE und CHARM-Preserved beruhende Patientenkollektiv von Kao et al. beinhaltete Patienten, die in den letzten sechs Monaten vor Rekrutierung aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert wurden^{21,43,44}. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Patienten des AHF-Registers zu erhalten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register (Tag 0, Baseline [BL]) akut kardial dekompensiert waren, wurde in der nachfolgenden Untersuchung neben den Patientendaten, die zum Zeitpunkt des BL-Tages erhoben wurden, auch eine Analyse mit den Daten vom Tag des 6-Monats-Follow-Up (FUP6) durchgeführt. Diese beiden Varianten werden im Folgenden als BL-Einteilung und FUP6-Einteilung betitelt. Das Patientenkollektiv der hier vorgelegten Arbeit bestand für die BL-Einteilung aus N=494 und für die FUP6-Einteilung aus N=297 Patienten.

Abbildung 1: Studienfluss der Patienten



EF = Ejektionsfraktion, N = Anzahl, BL = Baseline, FUP6 = 6-Monats-Follow-Up

2.3.2 Polytome latente Klassifizierung (poLCA)

Von den Patienten mit erhaltener Pumpfunktion wurden die 11 Variablen, die für die Gruppenzuordnung anhand der poLCA von Kao et al. verwendet worden waren, aus den Daten des AHF-Registers ermittelt.

Diese Variablen waren:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Vorhofflimmern
- Koronare Herzkrankheit
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Herzklappenerkrankung
- Alkoholkonsum
- Hämatokrit
- eGFR, bestimmt nach der CKD-EPI-Formel⁴⁵.

Die Laborwerte wurden jeweils aus den Messungen der sog. 0-24 Stunden Visite, alle anderen Variablen aus dem Fragebogen des Aufnahmetags entnommen. Alter, BMI, Hämatokrit und eGFR wurden dabei analog zu Kao et al. nicht als kontinuierliche, sondern kategoriale Variablen betrachtet⁴³. Die übrigen Variablen wurden nach „ja, Krankheit/Störung/Faktor liegt vor“ oder „nein, Krankheit/Störung/Faktor liegt nicht vor“ bewertet. Die Ausprägungen der Variable „Geschlecht“ wurden nach „männlich“ oder „weiblich“ differenziert.

Tabelle 1: Kategorisierung der Variablen Alter, BMI, Hämatokrit, eGFR⁴³

Alter, Jahre	BMI, kg/m ²	Hämatokrit, %	eGFR, ml/min/1,73 m ²
<60	<18,5	>50	>90
60-70	18,5-25	40-50	60-90
70-80	25-30	30-40	30-60
>80	>30	<30	<30

Anschließend erfolgte unter Verwendung der von Kao et al. erstellten poLCA Algorithmen die Einteilung des Patientenkollektivs in die gleichen sechs Phänogruppen, A bis F, die Kao et al. identifiziert hatten. Eine beispielhafte Anleitung, wie ein Patient einer der Phänogruppen der Vergleichspublikation zugeordnet werden kann, findet sich in Tabelle 1 des Appendix S1⁴³: jeder Ausprägung einer jeden der 11 Variablen wird dabei ein Zahlenwert zugeordnet. Je nachdem, welche Komorbiditäten bei einem Patienten vorliegen, werden die jeweils zutreffenden Zahlenwerte der 11 Variablen für jede Klasse multipliziert. Man erhält somit für jede Klasse einen Wert, der die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Patienten zu dieser Klasse angibt. Letztendlich wird der Patient der Phänogruppe zugeordnet, die den größten Zahlenwert hat, also die größte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dieser Gruppe zugehört. Dabei konnten 494 Patienten des AHF-Registers für die Baseline-Einteilung einer Phänogruppe zugeordnet werden, bei den übrigen Personen (n=7) war dies aufgrund fehlender Werte nicht möglich (vgl. Abbildung 1). Außerdem ergab sich nach den Berechnungen von Kao et al. das Problem, dass durch das Multiplikationsverfahren bei einigen Patienten für jede der sechs Klassen die Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit gleich null war, und der Patient somit keiner Phänogruppe zugeordnet werden konnte.

Da Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, nicht in die I-PRESERVE-Studie eingeschlossen werden konnten, im AHF-Register aber dennoch vertreten waren, wurden diese (ebenso wie die unter 60-jährigen Patienten der CHARM-Preserved-Studie im Vergleichspaper) nach Rücksprache mit David Kao (Erstautor der Vergleichspublikation) bei der Einteilung in Subgruppen zur Klasse der 60- bis 70-Jährigen gezählt.

2.3.3 Definition der Endpunkte

Die Endpunkte (Outcomes) der vorliegenden Untersuchung wurden analog zu den Endpunkten im Vergleichspaper gewählt⁴³.

Tabelle 2: Definition der Endpunkte der Untersuchung

	Hospitalisierung	Tod
1. Outcome	Kardiovaskuläre Ursache	Unbestimmte Ursache
2. Outcome	Herzinsuffizienz als Ursache	Herzinsuffizienz als Ursache oder plötzlicher Herztod

Eine Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache (*CV-Hospitalisierung*, 1. Outcome) wurde für folgende Angaben im CRF-Bogen des AHF-Registers angenommen:

- a. Patient akut kardial dekompensiert
- b. Patient nicht kardial dekompensiert und Angabe einer der folgenden im CRF-Bogen vorgegebenen Ursachen als Grund für die Hospitalisierung: *Myokardinfarkt, Rhythmusstörung, Verschlechterung der EF, Verschlechterung Klappenitium, cerebrovaskuläre Ursache, peripher-vaskuläre Ursache, Lungenembolie*
- c. Patient nicht kardial dekompensiert und Angabe eines der folgenden Stichworte im Freitextfeld des CRF-Bogens als „andere Ursache“ für die Hospitalisierung: *kardiale Dekompensation, AP (Angina Pectoris) Beschwerden, ACS (akutes Koronarsyndrom), hypertensive Entgleisung, pulmonale Hypertonie, vaskuläre Problematik*

Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierungen (2. Outcome) wurden definiert als:

- a. Patient akut kardial dekompensiert
- b. Patient nicht kardial dekompensiert und Angabe einer der folgenden im CRF-Bogen vorgegebenen Ursachen als Einweisungsgrund für die Hospitalisierung: *Verschlechterung der EF, Verschlechterung Klappenitium*
- c. Patient nicht kardial dekompensiert und Angabe des Stichworts „*kardiale Dekompensation*“ im Freitextfeld des CRF-Bogens als „andere Ursache“ für die Hospitalisierung

Der zweite Endpunkt „Herzinsuffizienz-assoziiertes Tod oder plötzlicher Herztod“ wurde angenommen bei Angabe „*Verschlechterung der Herzinsuffizienz*“ oder „*plötzlicher Tod*“ als Todesursache im CRF-Bogen eines Patienten.

Der Beobachtungszeitraum für die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit wurde für die BL-Einteilung auf zwölf Monate (Zeitraum vom Entlasstag des Patienten bis zum 12-Monats-Follow-Up) festgelegt. Für die FUP6-Einteilung ergab sich dementsprechend ein sechsmonatiger Beobachtungszeitraum (= Zeitraum zwischen 6-Monats- und 12-Monats-Follow-Up).

2.4 Neu abgeleitete poLCA

Das Patientenkollektiv, an dem die poLCA von Kao et al. abgeleitet wurde, stammte aus einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Um zu überprüfen, ob in einer naturalistischen Population ähnliche oder gleiche Phänogruppen ableitbar sind, wurde eine eigenständige poLCA analog der Methode der Vergleichspublikation erstellt. Auch hierfür war das Patientenkollektiv definiert als Patienten mit erhaltener Pumpfunktion mit einer LVEF $\geq 45\%$. Mit der Software SPSS in der Version 22 und R in der Version 4 wurde eine poLCA der Patienten des AHF-Registers erstellt. Um Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der poLCA von Kao et al. zu gewährleisten, wurden exakt die gleichen 11 Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzklappenerkrankung, Alkoholkonsum, Hämatokrit und eGFR als Kovariaten verwendet und die gleichen Kategorisierungen angewendet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Validierungs-poLCA der Vergleichsstudie wurde wiederum eine Klassenanzahl von sechs gewählt. Dabei konnten 502 Patienten einer der sechs Phänogruppen zugeordnet werden. Bei Ergänzung dieser für die Patienten des AHF-Registers erstellten poLCA um die Variable NT-proBNP konnten 493 AHF-Patienten einer Klasse zugeteilt werden.

2.5 Datenanalyse

Metrisch skalierte Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median mit Quartilen angegeben, nominalskalierte Variablen als absolute und relative Häufigkeiten. Die Rohdaten wurden als Excel-Liste zur Verfügung gestellt. Die statistischen Auswertungen der vorliegenden Arbeit wurden mittels des statistischen Analyseprogramms SPSS in der Version 28.0 und R in der Version 4 (R, 2018) mit Unterstützung von Frau Dr. Albert (Clinician Scientist am DZHI) und Herrn Dr. Stefenelli (Biometriker am DZHI) angefertigt. Da der Beobachtungszeitraum in der Vergleichspublikation mehrere Jahre betrug, wurden die 12-Monats-Überlebensraten des I-PRESERVE- und CHARM-PRESERVED-Kollektivs mittels des Programms „xyscan“ aus den im Paper angegebenen Grafiken ermittelt⁴³, Abbildung 1 und 2.

Die Einteilung der Patienten in Subgruppen erfolgte mittels poLCA. Anhand dieses statistischen Verfahrens können innerhalb einer Population Verteilungsmuster der untersuchten Variablen erkannt werden, die der Computeralgorithmus sodann in Klassen einteilt, die sogenannten latenten Klassen. Sie werden als latent bezeichnet, da die Klasse vor

der Analyse nicht existent (=latent) war, da die Klasse ja erst durch die Analyse gebildet wurde. Jede latente Klasse wiederum ist mit Merkmalsausprägungen ausgestattet, die sich aus dem Datensatz direkt ableiten lassen. Die latente Klassenanalyse ist gewissermaßen eine Fortentwicklung von klassischen Cluster-analytischen Verfahren und wird insbesondere im Bereich der Marktforschung und Wirtschaftswissenschaft eingesetzt. Im Unterschied zur regulären latenten Klassenanalyse, die nur dichotome Variablen verarbeitet, können bei der poLCA auch Variablen mit polytomen, also mehrfachen Variablenausprägungen, im Modell untersucht werden^{46,47}.

Zur explorativen Überprüfungen von Unterschieden zwischen den Subgruppen wurden hauptsächlich voraussetzungsfreie Tests eingesetzt, bei denen nicht belegt werden muss, ob die Daten normalverteilt oder die Varianzen homogen sind (Fisher's Test, Mann-Whitney U-Test, Rangvarianzanalyse). Alle Tests wurden rein explorativ angewendet und haben keinen „beweisenden“ Charakter. Zusätzlich wurde zum Vergleich von Mittelwerten zwischen den Klassen bei metrischen Variablen die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewandt. Zur Überprüfung von Zweigruppen-Unterschieden auf explorative Signifikanz wurden paarweise post-hoc Log-Rank Tests durchgeführt. Die Unterschiede bei Häufigkeitsdaten wurden mittels Chi²-Test überprüft. Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode visualisiert. Daneben wurden *Cox proportional hazard* Regressionsmodelle berechnet, die Adjustierung für potenzielle Störgrößen (Confounder) erlauben. Dabei wurde neben dem Hazard auch die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle berechnet. In der gesamten Untersuchung wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

In der gesamten Arbeit gelten aus Gründen der besseren Lesbarkeit alle verwendeten Personenbezeichnungen gleichermaßen für jedes Geschlecht.

3 Ergebnisse

3.1 Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register

3.1.1 Auswertung basierend auf Phänotypisierung zur Baseline

3.1.1.1 Populationscharakteristika und Klasseneinteilung

In Tabelle 3 und 4 sind die Charakteristika der AHF-Patienten mit erhaltener LVEF sowie die Zuteilung dieser Patienten zu sechs Klassen nach Vorlage von Kao et al.^{43, Appendix S1} für die Baseline und die FUP6-Einteilung dargestellt. Analog zur Vergleichsstudie wurden die Patienten dabei nach Alter, Geschlecht, BMI, Vorliegen eines Vorhofflimmerns, einer koronaren Herzkrankheit (KHK), eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie, einer Herzklappenerkrankung, nach dem von ihnen angegebenen Alkoholkonsum und nach den eGFR- und Hämatokrit-Werten differenziert.

Bei Einteilung der Patienten nach den Baseline-Charakteristika wurden 47% der AHF-Patienten, die in die Untersuchung einbezogen wurden, Phänogruppe F zugeordnet (vgl. zu folgenden Abschnitten Tabelle 4). Diese Phänogruppe hatte mit fast 82 Jahren das höchste Durchschnittsalter und bestand zu ca. 60% aus weiblichen Patienten. Kennzeichnend für Gruppe F war der mit 26,3 kg/m² verhältnismäßig niedrige BMI, die relativ schlechte Nierenfunktion (eGFR 41 ml/min/1.73 m²) und die im Vergleich zu den anderen Gruppen hohe Häufigkeit von Vorhofflimmern. Verglichen mit Gruppe A bis E litten in Gruppe F mit 65% die meisten Patienten an einer Herzklappenerkrankung.

Die zweitgrößte Klasse war Gruppe C mit 23% der Patienten. Das Durchschnittsalter lag hier mit 73 Jahren im mittleren Bereich. Auffällig war das häufige Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie. Im Vergleich zu den anderen Gruppen war die Nierenfunktion hier mit einer eGFR von ca. 39 ml/min/1,73 m² am schlechtesten. Außerdem wies Klasse C die höchste Prävalenz einer KHK (64%) und den niedrigsten Hämatokrit (35%) auf.

16% der untersuchten AHF-Patienten wurden Gruppe E zugeordnet. Diese bestand überwiegend aus männlichen Patienten (98%). Abgesehen von der Geschlechteraufteilung und dem in dieser Klasse vergleichsweise hohem Alkoholkonsum (69%) lag die Häufigkeit der übrigen Variablen im Vergleich zu den anderen Gruppen im mittleren Bereich.

Der Phänogruppe D wurden 10% der Patienten zugeordnet. Diese waren fast ausschließlich weiblich. Altersdurchschnitt und BMI waren im Vergleich mit den anderen Gruppen im Durchschnittsbereich anzusiedeln. Die Häufigkeiten von KHK (26%), Herzklappenerkrankung (26%) und Diabetes mellitus (21%) waren hier im Vergleich zu den übrigen Klassen am geringsten.

Die Phänogruppen A und B stellten die kleinsten Gruppen mit dem jüngsten mittleren Alter dar. Gruppe A konnten 5%, Gruppe B lediglich 1% der untersuchten Patienten zugeteilt werden. In Gruppe A waren hauptsächlich männliche Patienten vertreten, Gruppe B wies ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf. Gruppe A zeichnete sich vor allem durch den im Vergleich zu den anderen Klassen höchsten Hämatokrit aus, kennzeichnend für Gruppe B war die sehr geringe Rate an Patienten mit einem Vorhofflimmern (20%) bzw. einer Herzklappenerkrankung (0%). Des Weiteren konsumierte hier keine der zugeordneten Personen Alkohol. Der Hämatokrit lag im durchschnittlichen Bereich (41%), die Nierenfunktion war in Phänogruppe B mit 92 ml/min/1.73 m² bei Betrachtung der anderen Klassen im Vergleich am besten. Auffällig war allerdings, dass in Klasse B 80% der Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt waren.

Tabelle 3: Herzinsuffizienz-spezifische Charakteristika der Patienten des AHF-Registers

	Phänogruppe							p-Wert
	Gesamt (n=494)	A (n=23)	B (n=5)	C (n=109)	D (n=47)	E (n=79)	F (n=231)	
De novo HI, n (%)	110 (25)	12 (60)	5 (100)	15 (15)	20 (50)	14 (30)	44 (22)	<0,001
Primäre Ätiologie, n (%)								<0,001
Ischämische Herzerkrankung	115 (23)	11 (49)	3 (60)	39 (36)	9 (19)	21 (27)	32 (14)	
Hypertensive Herzerkrankung	194 (39)	3 (13)	2 (40)	41 (38)	17 (36)	31 (39)	100 (39)	
Herzklappenerkrankung	98 (20)	4 (17)	0 (0)	16 (15)	6 (13)	14 (18)	58 (25)	
Andere Ätiologie, n %	87 (18)	5 (22)	0 (0)	13 (12)	15 (32)	12 (16)	41 (18)	
LVEF [%], Mittelwert (SD)	58 (9)	56 (89)	61 (12)	57 (9)	58 (8)	56 (10)	59 (8)	0,229
E/e', Mittelwert (SD)	15,8 (7,4)	10,6 (3,3)	10,9 (4,4)	17,6 (9,1)	15,2 (7,5)	14,4 (5,9)	16,2 (6,9)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml], Median (Quartilen)	3365 (1587; 6165)	1709 (210; 6238)	341 (324; 341)	2998 (1099; 7353)	4060 (1312; 5445)	3084 (1345; 5473)	3691 (1898; 6735)	0,005

Die Tabelle bezieht sich auf die Untersuchungsdaten aus dem am Baseline-Tag erhobenen Fragebogen. Der p-Wert testet den Unterschied über alle Gruppen hinweg. N = Anzahl; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E/e' = Füllungsindex; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches Typ-B-Peptid; SD = Standardabweichung

Tabelle 4: Zusammensetzung des AHF-Patientenkollektivs mit erhaltener LVEF (Baseline-Einteilung)

	Phänogruppe						
	Gesamt (n=494)	A (n=23)	B (n=5)	C (n=109)	D (n=47)	E (n=79)	F (n=231)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	76,3 (9,6)	62,2 (9,4)	55,5 (12,6)	72,8 (9,2)	71,9 (7,3)	74,1 (8,4)	81,5 (6,8)
Männlich, n (%)	273 (55,3)	22 (95,7)	2 (40,0)	70 (64,2)	3 (6,4)	77 (97,5)	99 (42,9)
BMI [kg/m ²], Mittelwert (SD)	28,9 (6,9)	32,7 (5,7)	36,0 (20,7)	32,5 (6,8)	31,0 (9,5)	28,8 (5,7)	26,3 (4,9)
Vorhofflimmern, n (%)	302 (61,1)	9 (39,1)	1 (20,0)	53 (48,6)	20 (42,6)	52 (65,8)	167 (72,3)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	229 (46,4)	11 (47,8)	3 (60,0)	70 (64,2)	12 (25,5)	42 (53,2)	91 (39,4)
Herzklappenerkrankung, n (%)	254 (51,4)	7 (30,4)	0 (0,0)	51 (46,8)	12 (25,5)	34 (43,0)	150 (64,9)
Diabetes mellitus, n (%)	205 (41,5)	7 (30,4)	4 (80,0)	96 (88,1)	10 (21,3)	22 (27,8)	66 (28,6)
Hyperlipidämie, n (%)	287 (58,1)	11 (47,8)	2 (40,0)	89 (81,7)	22 (46,8)	44 (55,7)	119 (51,5)
Alkoholkonsum, n (%)	228 (45,5)	15 (65,2)	0 (0,0)	54 (49,1)	13 (27,7)	55 (68,8)	91 (38,7)
eGFR [ml/min/1,73 m ²], Mittelwert (SD)	46,0 (20,7)	64,7 (25,5)	91,7 (11,9)	38,6 (23,3)	58,0 (16,2)	56,5 (15,6)	40,5 (17,4)
Hämatokrit [%], Mittelwert (SD)	36,5 (6,1)	42,5 (5,3)	41,2 (4,9)	34,5 (5,7)	38,7 (5,0)	40,2 (4,9)	35,0 (5,7)

Fett markiert sind die jeweils auffälligsten Charakteristika jeder Klasse. N = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; SD = Standardabweichung

Nachfolgend fasst Tabelle 5 die auffälligsten Charakteristika jeder Klasse zusammen.

Tabelle 5: Charakteristische Merkmale der Komorbiditätenprofile der Klassen nach Übertragung der polCA von Kao et al. auf das AHF-Register (Baseline-Einteilung)

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
A	wenig Anämie
B	hoher BMI; hohe Prävalenz eines Diabetes mellitus, geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und einer Hyperlipidämie; geringer Alkoholkonsum; beste Nierenfunktion
C	hohe Prävalenz einer KHK, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie und einer Anämie; schlechteste Nierenfunktion
D	geringe Prävalenz einer KHK, einer Herzklappenerkrankung und eines Diabetes mellitus
E	Durchschnitt
F	geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns und einer Herzklappenerkrankung; schlechte Nierenfunktion

3.1.1.2 Endpunkte und prognostische Vorhersagekraft der Klassen

Der erste kombinierte Endpunkt beschrieb eine Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund oder Tod jeder Ursache in den ersten zwölf Monaten nach initialer Hospitalisierung des Patienten. Der zweite kombinierte Endpunkt war definiert als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, oder plötzlicher Tod des Patienten (vgl. Tabelle 2). Auch hier beschränkte sich der Untersuchungszeitraum analog zum ersten Endpunkt auf die ersten zwölf Monate nach Aufnahme des Patienten in das AHF-Register.

Nachfolgend zeigt Tabelle 6 die Inzidenzen für die kombinierten Endpunkte jeweils für die BL- und FUP6-Kategorisierung nach Phänogruppe, weiterhin sind die Endpunkte aufgeteilt nach ihren Komponenten „Hospitalisierung“ bzw. „Tod“.

Tabelle 6: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Phänogruppen (Baseline-Einteilung)

	Phänogruppe							p-Wert
	Gesamt	A	B	C	D	E	F	
Erster kombinierter Endpunkt	233 (47,2)	8 (34,8)	2 (40,0)	53 (48,6)	14 (29,8)	35 (44,3)	121 (52,4)	0,170
Tod jeder Ursache	100 (20,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	20 (18,3)	6 (13,3)	18 (23,1)	53 (23,2)	0,405
Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache	186 (40,6)	6 (26,1)	2 (40,0)	44 (40,4)	12 (25,5)	25 (31,6)	97 (42,0)	0,237
Zweiter kombinierter Endpunkt	161 (32,6)	3 (13,0)	1 (20,0)	36 (33,0)	10 (21,3)	21 (26,6)	90 (38,9)	0,030
Tod HI-assoziiert	25 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,5)	2 (4,3)	4 (5,1)	13 (5,6)	0,889
Hospitalisierung aufgrund von HI	153 (31,0)	3 (13,0)	1 (20,0)	35 (32,1)	9 (19,1)	21 (26,6)	84 (36,4)	0,063

Erster und zweiter Endpunkt sind jeweils differenziert nach Tod und Hospitalisierung. Angegeben sind jeweils die absoluten Werte n, sowie in Klammern die entsprechenden Prozentwerte. Die p-Werte beziehen sich auf Testung der Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Klassen. Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. HI = Herzinsuffizienz

Der erste Endpunkt trat von den 494 AHF-Patienten mit erhaltener LVEF bei insgesamt 233 Patienten auf (vgl. Tabelle 6). Betroffen waren davon vor allem die Patienten der Phänogruppen F, C und E, hier konnte der erste Endpunkt bei mehr als 40% der zugeordneten Patienten diagnostiziert werden. Mit knapp 30% der zugeordneten Patienten lag in Phänogruppe D die Inzidenz des ersten Endpunkts am niedrigsten. Jede Klasse wies bezüglich

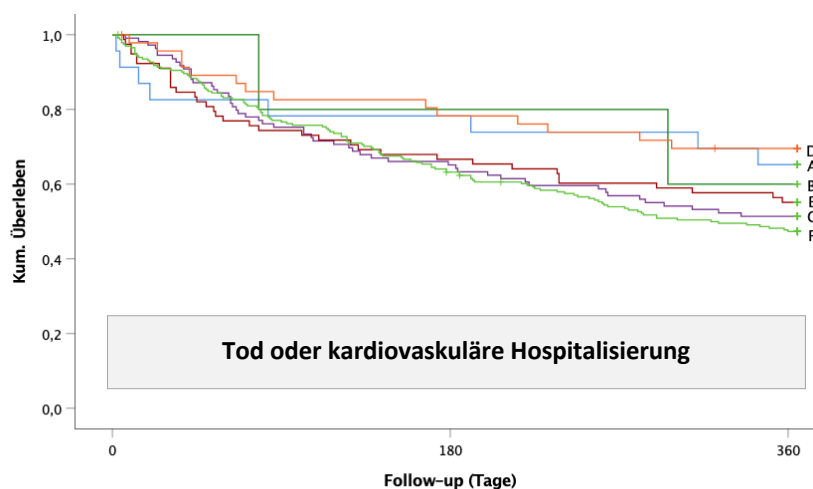
des ersten kombinierten Endpunkt eine höhere Hospitalisierungs- als Mortalitätsrate auf. Besonders zu beachten ist diese Verteilung in Phänogruppe B: hier lag die 12-Monats-Mortalitätsrate bei 0%, und zwei der dieser Gruppe zugeordneten Patienten wurden hospitalisiert. Aufgrund der kleinen Gruppengröße resultierte daraus jedoch eine Hospitalisierungsrate von 40%. Dies führte dazu, dass Klasse B formal gesehen mit einer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des ersten Endpunkts von 40% eine schlechtere Prognose als Klasse A und D aufwies (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 2), auch wenn in dieser Phänogruppe innerhalb der ersten 12 Monate nach Hospitalisierung kein Patient verstorben war.

Der zweite kombinierte Endpunkt trat insgesamt bei 33% aller Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach initialer Hospitalisierung auf (vgl. Tabelle 6). Auch dieser Endpunkt zeigte sich vermehrt in Phänogruppe F, C und E. Phänogruppe A und D waren am seltensten betroffen. Analog zu den Ergebnissen zur Untersuchung des ersten Endpunkts lag auch hier in jeder Phänogruppe die Hospitalisierungs- über der Mortalitätsrate. Zu berücksichtigen ist erneut die geringe Fallzahl in Klasse B, die durch die Hospitalisierung eines einzelnen Patienten zu einer Wahrscheinlichkeit von 20% für das Auftreten des zweiten Endpunkts führte.

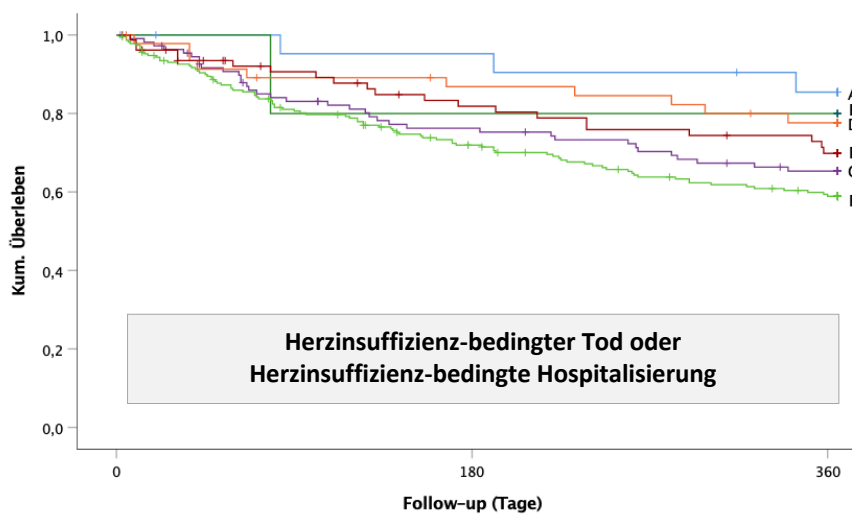
Die p-Werte zeigten lediglich für das Auftreten des zweiten kombinierten Endpunkts im Overall-Test einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten der Patienten jeder Klasse ($p=0,03$, vgl. Tabelle 6). Die Durchführung paarweiser post-hoc Log-Rank Tests ergab für das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts dennoch einen signifikanten Unterschied in den Überlebensverteilungen zwischen Klasse A und F ($p=0.025$). Für den zweiten kombinierten Endpunkt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Klasse A und C ($p=0.042$) und Klasse A und F ($p=0,012$) gezeigt werden.

In Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens des ersten kombinierten Endpunkts konnte für Klasse C und F ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Referenzklasse D festgestellt werden (vgl. Abbildung 2, $p=0,047$ für Klasse C und $p=0,015$ für Klasse F). Für den zweiten kombinierten Endpunkt galt dieser signifikante Unterschied nur für Klasse F ($p=0,026$).

Abbildung 2: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (Baseline-Einteilung)



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio	p-Wert
A	23	8	34,8	1,20 (0,50-2,87)	0,681
B	5	2	40,0	1,28 (0,29-5,62)	0,746
C	109	53	48,6	1,81 (1,01-3,27)	0,047
D	47	14	29,8	Referenz	
E	79	35	44,3	1,68 (0,90-3,12)	0,103
F	231	121	52,4	1,99 (1,15-3,47)	0,015



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio	p-Wert
A	23	3	13,0	0,59 (0,16-2,16)	0,430
B	5	1	20,0	0,91 (0,12-7,10)	0,928
C	109	36	33,0	1,69 (0,84-3,41)	0,141
D	47	10	21,3	Referenz	
E	79	21	26,6	1,39 (0,65-2,95)	0,394
F	231	90	38,9	2,10 (1,09-4,03)	0,026

Dargestellt sind Kaplan-Meier-Überlebenskurven, sowie in der jeweils unter der Grafik gezeigten Tabelle die Ereignisse je Klasse und der statistische Zusammenhang bezüglich der Ereignishäufigkeit zwischen Referenzgruppe D und den jeweils anderen Phänotypen (Hazard-Ratios, 95% Konfidenzintervalle, p-Werte). Die fett gedruckten p-Werte zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zur Referenzklasse auf.

3.1.2 Auswertung basierend auf Phänotypisierung zum 6-Monatszeitpunkt

Nachfolgend wurden diejenigen Patienten des AHF-Registers untersucht, die nach den Angaben des Fragebogens am Tag des 6-Monats-Follow-Ups einer Klasse zugeordnet werden konnten.

3.1.2.1 Populationscharakteristika und Klasseneinteilung

Tabelle 7 zeigt die für die poLCA relevanten Variablen sowie die Aufteilung der Patienten in sechs Klassen anhand der poLCA nach Vorlage von Kao et al. Hierbei konnten insgesamt 297 Patienten einer Phänogruppe zugeordnet werden.

Tabelle 7: Zusammensetzung des AHF-Patientenkollektivs mit erhaltener LVEF (FUP6-Einteilung)

	Phänogruppe						
	Gesamt (n=297)	A (n=27)	B (n=17)	C (n=73)	D (n=22)	E (n=41)	F (n=117)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	74,1 (9,9)	60,6 (6,1)	59,1 (9,4)	71,8 (6,9)	72,6 (8,0)	74,4 (6,2)	81,0 (6,8)
Männlich, n (%)	175 (58,9)	27 (100,0)	11 (64,7)	45 (61,6)	3 (13,6)	40 (97,6)	49 (41,9)
BMI [kg/m ²], Mittelwert (SD)	29,6 (6,1)	30,4 (5,0)	28,5 (11,6)	33,4 (7,3)	27,5 (5,3)	30,0 (5,0)	27,5 (4,9)
Vorhofflimmern, n (%)	137 (46,1)	9 (33,3)	0 (0,0)	34 (46,6)	9 (40,9)	15 (36,6)	70 (59,8)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	135 (45,5)	14 (51,9)	6 (35,3)	47 (64,4)	8 (36,4)	22 (53,7)	38 (32,5)
Herzklappenerkrankung, n (%)	161 (54,2)	20 (74,1)	17 (100,0)	43 (58,9)	15 (68,2)	26 (63,4)	40 (34,2)
Diabetes mellitus, n (%)	122 (41,1)	9 (33,3)	2 (11,8)	68 (93,2)	6 (27,3)	5 (12,2)	32 (27,4)
Hyperlipidämie, n (%)	180 (60,6)	15 (55,6)	10 (58,8)	58 (79,5)	13 (59,1)	28 (68,3)	56 (47,9)
Alkoholkonsum, n (%)	138 (46,5)	27 (100,0)	2 (11,8)	28 (38,4)	5 (22,7)	23 (56,1)	53 (45,3)
eGFR [ml/min/1,73 m ²], Mittelwert (SD)	50,0 (20,9)	68,4 (15,5)	84,4 (11,6)	40,6 (19,9)	58,6 (17,0)	61,6 (16,1)	41 (14,4)
Hämatokrit [%], Mittelwert (SD)	38,2 (4,7)	43,1 (3,7)	40 (2,1)	37,1 (4,7)	40,0 (4,3)	39,1 (5,3)	36,7 (4,1)

Fett markiert sind die jeweils auffälligsten Charakteristika jeder Klasse. N = Anzahl; SD = Standardabweichung; BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

39% der Patienten wurden Klasse F zugeteilt (vgl. zu folgenden Absätzen Tabelle 7). Diese Klasse wies neben dem höchsten Durchschnittsalter von 81 Jahren auch die höchste Häufigkeit

eines Vorhofflimmerns (60%) sowie eine schlechte Nierenfunktion (eGFR 41ml/min/1,73 m²) und den im Klassenvergleich niedrigsten Hämatokrit (37%) auf. Im Vergleich zu den übrigen Klassen lag der BMI und somit die Adipositasrate hier am niedrigsten, außerdem wiesen nur 32% der Patienten eine KHK und 34% der Patienten eine Herzklappenerkrankung auf.

Die zweitgrößte Gruppe war Gruppe C mit 25% der untersuchten Patienten. Im Gegensatz zu Klasse F lag der durchschnittliche BMI hier am höchsten im Vergleich zu den übrigen Klassen. Die Patienten dieser Klasse zeigten außerdem ein häufiges Vorliegen eines Diabetes mellitus (93%) und einer Hyperlipidämie (80%). Die Nierenfunktion lag hier mit einer eGFR von knapp 41ml/min/1.73 m² minimal unter der durchschnittlichen Nierenfunktion von Klasse F.

14% der untersuchten Patienten wurden der Klasse E zugeordnet. Diese bestand weitgehend aus männlichen Patienten (98%). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus war hier mit 12% der zugeordneten Patienten sehr gering, wohingegen mit 63% vergleichsweise viele Patienten eine Herzklappenerkrankung aufwiesen.

Der Klasse A wurden 9% der untersuchten Patienten zugeteilt. Alle Patienten dieser Gruppe waren männlich, nach eigenen Angaben konsumierte jeder Patienten Alkohol. Der durchschnittliche Hämatokrit war hier im Vergleich zu den übrigen Klassen mit 43% höher.

Die Phänogruppen D und B stellten mit 7% bzw. 6% der Patienten die kleinsten Gruppen dar. Abgesehen vom Geschlecht der zugeordneten Studienteilnehmerenden mit fast ausschließlich weiblichen Patientinnen zeigte Klasse D hier im Vergleich zu den übrigen Gruppen keine Auffälligkeiten. Klasse B zeigte diverse auffällige Patientencharakteristika. Die Patienten dieser Phänogruppe wiesen mit 59 Jahren den geringsten Altersdurchschnitt auf, außerdem zeigte keiner dieser Patienten ein Vorhofflimmern und auch die Häufigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus lag lediglich bei 12%. Die durchschnittliche Nierenfunktion war hier mit 84ml/min/1,73m² höher als in den übrigen Klassen. Auffällig war außerdem, dass alle dieser Klasse zugeteilten Patienten eine Herzklappenerkrankung aufwiesen.

Die nachfolgende Tabelle 8 fasst die wichtigsten Charakteristika jeder Phänogruppe zusammen.

Tabelle 8: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (FUP6-Einteilung)

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
A	hoher Alkoholkonsum; geringe Prävalenz einer Anämie
B	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und eines Diabetes mellitus; geringer Alkoholkonsum; gute Nierenfunktion
C	hohe Prävalenz einer Adipositas, eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie; schlechteste Nierenfunktion
D	Durchschnitt
E	hohe Prävalenz einer Herzklappenerkrankung; geringe Prävalenz eines Diabetes mellitus
F	geringer BMI; geringe Prävalenz einer KHK und einer Hyperlipidämie; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und einer Anämie; schlechte Nierenfunktion

3.1.2.2 Endpunkte und Prognosen der Klassen

Im Folgenden wurden analog zu Kapitel 3.1.1.2 die Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts je Phänogruppe untersucht, allerdings für die FUP6-Kategorisierung. Hier betrug die Untersuchungszeit sechs Monate, beginnend am Tag der 6-Monats-FUP-Untersuchung bis zum Tag der 12-Monats-FUP-Untersuchung.

Tabelle 9: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Subgruppen: FUP6-Einteilung

	Phänogruppen							p-Wert
	Gesamt	A	B	C	D	E	F	
Erster kombinierter Endpunkt	57 (19,3)	2 (7,4)	3 (17,6)	19 (26,0)	1 (4,5)	8 (19,5)	24 (20,7)	0,191
Tod jeder Ursache	14 (4,7)	0 (0,0)	2 (11,8)	3 (4,1)	0 (0,0)	2 (4,9)	7 (6,0)	0,429
Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache	51 (17,2)	2 (7,4)	1 (5,9)	19 (26,0)	1 (4,5)	8 (19,5)	20 (17,2)	0,094
Zweiter kombinierter Endpunkt	42 (14,1)	1 (3,7)	0 (0,0)	15 (20,5)	0 (0,0)	7 (17,1)	19 (16,4)	0,045
Tod HI-assoziiert	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	3 (4,1)	0,162
Hospitalisierung aufgrund von HI	41 (13,8)	1 (3,7)	0 (0,0)	15 (20,5)	0 (0,0)	7 (17,1)	18 (15,5)	0,046

Erster und zweiter Endpunkt sind jeweils differenziert nach Tod und Hospitalisierung. Angegeben sind jeweils die absoluten Werte n , sowie in Klammern die entsprechenden Prozentwerte. Die p -Werte beziehen sich auf Testung der Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Klassen. Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. HI = Herzinsuffizienz

Analog zu den Ergebnissen aus Kapitel 3.1.1.2 zeigte Phänogruppe D die geringste Ereigniswahrscheinlichkeit (vgl. zu folgenden Absätzen Tabelle 9). Am häufigsten trat der erste kombinierte Endpunkt in Klasse C auf, dann folgten Klasse F und E. Für den zweiten kombinierten Endpunkt lag die Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses in den Gruppen B und D bei 0%. Die im Gruppenvergleich schlechteste Prognose zeigte hier genau wie beim ersten Endpunkt Klasse C, gefolgt von Klasse E und F. Abgesehen von Klasse B zeigte sich hier wie in der BL-Einteilung erneut eine höhere Hospitalisierungs- als Mortalitätsrate.

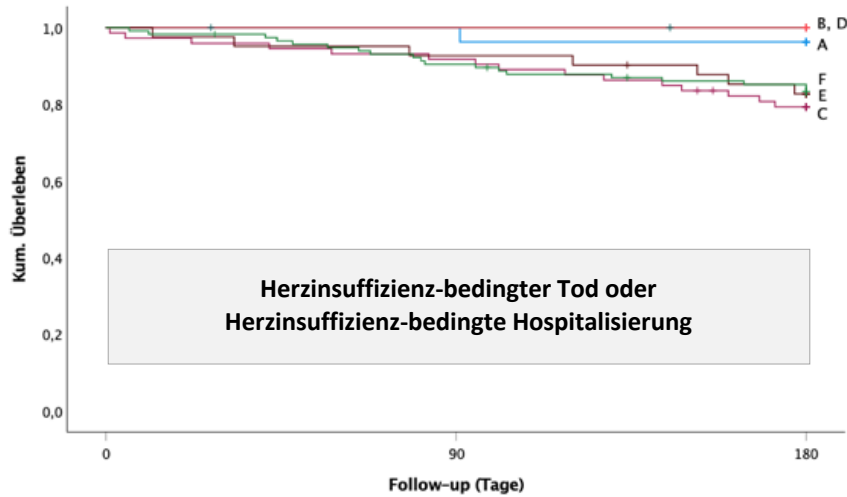
Ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensraten (Overall-Test) konnte hier nur für das Auftreten des zweiten kombinierten Endpunkts ($p=0,045$) sowie dem Ereignis „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ($p=0,046$) berichtet werden. Die paarweise post-hoc Analyse zeigte für das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts dennoch einen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten der Patienten zwischen Klasse D und Klasse F ($p=0.045$). Für den zweiten kombinierten Endpunkt lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten der Patienten aus Klasse A und F ($p=0.034$), C und D ($p=0.041$) und D und F ($p=0.020$) vor.

Statistisch gesehen bestand hinsichtlich des Auftretens des ersten kombinierten Endpunkts kein signifikanter Unterschied zwischen der Referenzgruppe D und einer anderen Phänogruppe (vgl. Abbildung 3; $p>0,05$ für alle Klassen). Die auffällig großen Hazard Ratios zeigten jedoch, dass die Ereigniswahrscheinlichkeit vor allem für die Patienten in Gruppe B und C im Vergleich zu denjenigen in Gruppe D stark erhöht war.

Abbildung 3: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (FUP6-Einteilung)



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio	p-Wert
A	27	2	7,4	2,14 (0,18-24,85)	0,543
B	17	3	17,6	5,51 (0,54-56,12)	0,150
C	73	19	26,0	6,50 (0,87-48,56)	0,068
D	22	1	4,5	Referenz	
E	41	8	19,5	4,44 (0,56-35,54)	0,160
F	117	24	20,5	4,03 (0,53-30,63)	0,178



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%
A	27	1	3,7
B	17	0	0,0
C	73	15	20,5
D	22	0	0,0
E	41	7	17,1
F	116	19	16,4

Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (oben: erster kombinierter Endpunkt; unten: zweiter kombinierter Endpunkt), sowie in der jeweils unter der Grafik gezeigten Tabelle die Ereignisse je Klasse und der statistische Zusammenhang bezüglich der Ereignishäufigkeit zwischen Referenzgruppe D und den jeweils anderen Phänotypen (Hazard-Ratios, 95% Konfidenzintervalle, p-Werte). Für den zweiten kombinierten Endpunkt konnten aufgrund der geringen Gruppengrößen keine Hazard-Ratios und p-Werte angegeben werden.

3.2 Quantitativer Vergleich mit den Ergebnissen von Kao et al.

3.2.1 Populationscharakteristika

Tabelle 10 zeigt die für die Einteilung in Klassen relevanten Patientencharakteristika sowie die LVEF und das NT-proBNP im Vergleich zwischen den Studienkollektiven des AHF-Registers, I-PRESERVE und CHARM-Preserved. Da sowohl im Rahmen der I-PRESERVE- als auch der CHARM-Preserved-Studie Patienten aus mehreren Ländern rekrutierten, war die Zahl der untersuchten Probanden deutlich größer als die des AHF-Registers.

Tabelle 10: Charakteristika der Studienpopulationen

	BL- Einteilung (n=494)	FUP6- Einteilung (n=297)	I-PRESERVE (n=4113)	CHARM- Preserved (n=3023)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	76,3 (9,6)	74,1 (9,9)	72 (7,0)	67 (11,1)
Männlich, n (%)	273 (55,3)	175 (58,9)	1629 (40,0)	1811 (60,0)
BMI [kg/m²], Mittelwert (SD)	28,9 (6,9)	29,6 (6,1)	29,6 (5,3)	29 (5,6)
Vorhofflimmern, n (%)	302 (61,1)	137 (46,1)	1224 (30,0)	478 (16,0)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	229 (46,4)	135 (45,5)	2135 (52,0)	2103 (66,0)
Herzklappenerkrankung, n (%)	254 (51,4)	161 (54,2)	442 (11,0)	607 (20,0)
Diabetes mellitus, n (%)	205 (41,5)	122 (41,1)	1132 (28,0)	857 (28,0)
Hyperlipidämie, n (%)	287 (58,1)	180 (60,6)	1802 (44,0)	1262 (39,0)
Alkoholkonsum, n (%)	228 (45,5)	138 (46,5)	445 (11,0)	113 (4,0)
eGFR [ml/min/1,73m²], Mittelwert (SD)	46,0 (20,7)	50,0 (20,9)	72,5 (22,0)	/
Hämatokrit [%], Mittelwert (SD)	36,5 (6,1)	38,2 (4,7)	42	/
LVEF [%], Mittelwert (SD)	60,0 (8,6)	57,5 (7,3)	59,0 (9,0)	52
NT-proBNP [pg/ml], Median (Quartilen)	2325 (1681; 7458)	976 (585; 1638)	339 (134; 964)	/

Für die CHARM-Preserved Studienpopulation wurde für die Variablen eGFR, Hämatokrit und NT-proBNP in der Originalpublikation kein Mittelwert angegeben. Für I-PRESERVE wurde für den Hämatokrit keine Standardabweichung publiziert. N = Anzahl; BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches B-Typ-Peptid

Das Durchschnittsalter der Patienten des AHF-Registers betrug zum Zeitpunkt der Datenerfassung ca. 75 Jahre, das der CHARM-Preserved-Patienten 67 Jahre⁴⁴. Diese beiden Studien rekrutierten auch Patienten, die jünger als 60 Jahre waren. Die Teilnehmer der I-PRESERVE-Studie waren im Mittel 72 Jahre alt⁴⁸. In beiden Vergleichsstudienpopulationen war das Durchschnittsalter demnach geringer als das des AHF-Studienkollektivs, obwohl in I-PRESERVE nur Teilnehmer ab 60 Jahre eingeschlossen wurden.

Die Geschlechterverteilung war in allen drei Studienpopulationen weitgehend ausgeglichen (vgl. zu folgenden Absätzen Tabelle 10). Lediglich in I-PRESERVE wurden etwas weniger Männer als Frauen rekrutiert. Große Ähnlichkeit zwischen den Studienkollektiven bestand vor allem im BMI. Im Durchschnitt lag dieser in den Patientenkollektiven aller Studien mit etwa 29 kg/m² im prä-adipösen Bereich^{44,48}. Auch die LVEF zeigte eine relativ gute Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen. Sowohl bei den I-PRESERVE-Patienten als auch im AHF-Register lag sie bei ca. 57-60%, die Patienten des CHARM-Preserved-Kollektivs wiesen mit durchschnittlich 52% eine etwas schlechtere Ejektionsfraktion auf.

Bei den Studienteilnehmern des AHF-Registers zeigte sich mit einer Häufigkeit von 61% (BL) bzw. 46% (FUP6) öfter ein Vorhofflimmern als bei den Patienten der I-PRESERVE- (30%) und vor allem der CHARM-Preserved-Studie (16%). Ähnlich verhielt es sich mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Hiervon waren 42% der AHF-Patienten betroffen, aber nur jeweils 28% der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Probanden. Im Gegensatz dazu litten nur 45% der rekrutierten Patienten des AHF-Registers an einer KHK, wohingegen über 50% der I-PRESERVE- und über 60% der CHARM-Preserved-Patienten von dieser Krankheit betroffen waren. Auch der Alkoholkonsum unterschied sich deutlich in den verschiedenen Studienpopulationen. Während 46% der AHF-Patienten angaben, regelmäßig Alkohol zu konsumieren, waren es in I-PRESERVE lediglich 11%, in CHARM-Preserved 4%.

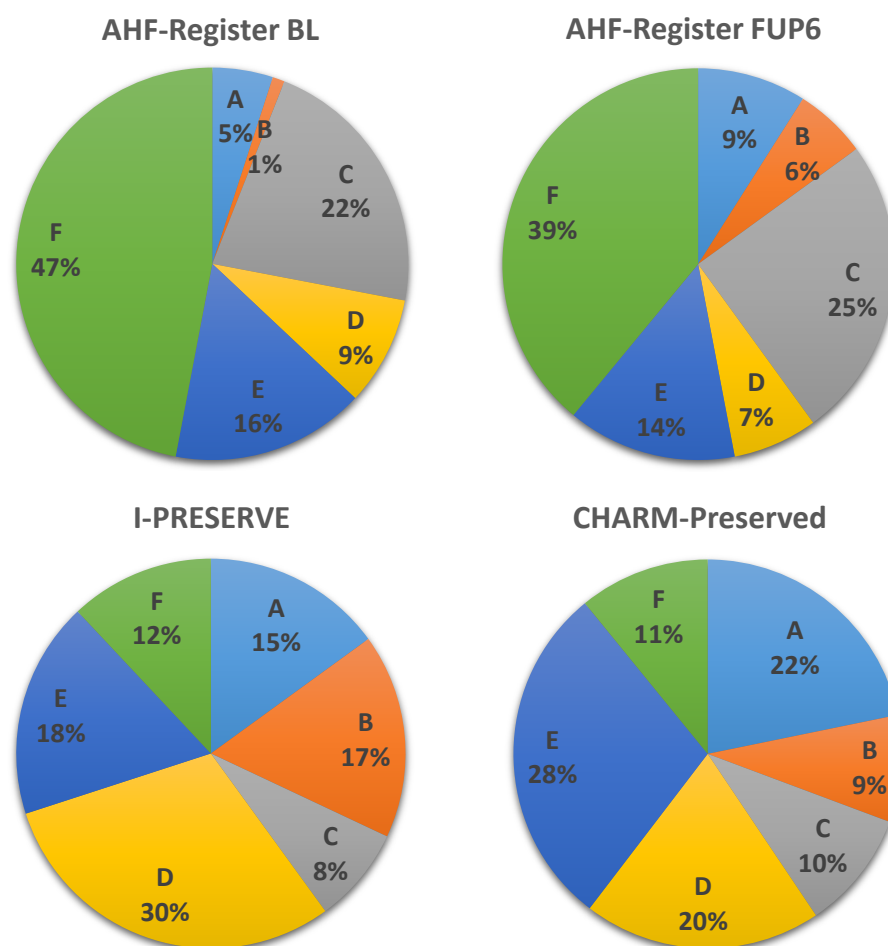
Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate der AHF-Patienten betrug ca. 50 ml/min/1.73 m², was nach der KDOQI-Klassifikation für einen mittelgradigen Funktionsverlust der Nieren (Stadium III) spricht⁴⁹. Damit war die Nierenfunktion im Durchschnitt deutlich schlechter als die der I-PRESERVE-Patienten mit 72,5 ml/min/1.73 m². Zu der durchschnittlichen Nierenfunktion der CHARM-Preserved-Studienteilnehmer konnte keine Angabe gefunden werden, allerdings fand hier bei 65% der Patienten keine Bestimmung der eGFR statt. Der Hämatokrit beschreibt den Anteil der Erythrozyten am gesamten Blutvolumen und sollte für Männer bei 40-48% und für Frauen bei 37-43% liegen⁵⁰. Der durchschnittliche Hämatokrit der Studienpopulation von 37% (BL) bzw. 38% (FUP6) war demnach leicht erniedrigt. Der Hämatokrit wurde bei 65% der CHARM-Preserved-Patienten nicht bestimmt. Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, lag dieser im Vergleich zu I-PRESERVE (42%) bei den AHF-Patienten im Mittel etwas niedriger. Auffällig war außerdem, dass das durchschnittliche NT-proBNP im AHF-Register deutlich über dem NT-proBNP-Spiegel der Patienten der I-PRESERVE und CHARM-Preserved-Studie lag.

Insgesamt unterschieden sich die Populationscharakteristika der drei in diese Untersuchung einbezogenen Studienpopulationen in einigen Punkten stark. Dies betraf vor allem die Variablen Vorhofflimmern, eGFR und Alkoholkonsum, aber auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Herzklappenerkrankung. Lediglich der BMI, die Geschlechterverteilung, die LVEF und das Vorliegen einer KHK waren in der Häufigkeit ihres Auftretens relativ gut vergleichbar.

3.2.2 Klasseneinteilung

Bei Einteilung der Patienten in sechs Klassen nach Vorlage von Kao et al. zeigte sich im AHF-Register ein inhomogenes Bild in Bezug auf die Klassengrößen (vgl. Abbildung 4).

Abbildung 4: Größe der Klassen im Vergleich zwischen den Studienpopulationen⁴³



BL = Baseline, FUP6 = 6-Monats-Follow-Up

Die größte Phänogruppe stellte im AHF-Register sowohl in der BL- als auch in der FUP6-Einteilung Gruppe F dar. Diese Klasse bildete im Studienkollektiv von I-PRESERVE und CHARM-Preserved die zweitkleinste Gruppe. Ähnlich verhielt es sich mit Gruppe C. Gruppe A und B waren vor allem in der CHARM-Preserved-Population größer als dies im AHF-Register der Fall war und auch Phänogruppe D umfasste in den Vergleichspopulationen mehr Patienten als im AHF-Register. Lediglich Klasse E zeigte eine gute Vergleichbarkeit. Insgesamt zeigte sich also eine deutliche Diskrepanz in der Größe der Phänogruppen, die in den Studienpopulationen von I-PRESERVE und CHARM-Preserved deutlich homogener verteilt waren als im AHF-Register. Die FUP6-Einteilung zeigte eine etwas bessere Vergleichbarkeit mit den Vergleichsstudien als die BL-Einteilung (vgl. Abbildung 4).

3.2.3 Komorbiditätenprofile der Klassen

Nachfolgende Tabellen fassen die auffälligsten Charakteristika jeder Klasse zusammen.

Tabelle 11: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (Baseline-Einteilung)

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
A	wenig Anämie
B	hoher BMI; hohe Prävalenz eines Diabetes mellitus, geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und einer Hyperlipidämie; geringer Alkoholkonsum; beste Nierenfunktion
C	hohe Prävalenz einer KHK, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie und einer Anämie; schlechteste Nierenfunktion
D	geringe Prävalenz einer KHK, einer Herzklappenerkrankung und eines Diabetes mellitus
E	Durchschnitt
F	geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns und einer Herzklappenerkrankung; schlechte Nierenfunktion

Tabelle 12: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (FUP6-Einteilung)

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
A	hoher Alkoholkonsum; geringe Prävalenz einer Anämie
B	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und eines Diabetes mellitus; geringer Alkoholkonsum; gute Nierenfunktion
C	hohe Prävalenz einer Adipositas, eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie; schlechteste Nierenfunktion
D	Durchschnitt
E	hohe Prävalenz einer Herzklappenerkrankung; geringe Prävalenz eines Diabetes mellitus
F	geringer BMI; geringe Prävalenz einer KHK und einer Hyperlipidämie; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und einer Anämie; schlechte Nierenfunktion

Tabelle 13: Komorbiditätenprofile der Klassen der I-PRESERVE und CHARM-Preserved-Population⁴³

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
A	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns und einer Herzklappenerkrankung; gute Nierenfunktion
B	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmerns und einer Herzklappenerkrankung; gute Nierenfunktion
C	hohe Prävalenz von Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, KHK und Anämie; schlechteste Nierenfunktion
D	Durchschnitt
E	geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns und einer KHK
F	geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns, einer Herzklappenerkrankung und einer Anämie; schlechte Nierenfunktion

Die Gruppe, deren Komorbiditätenprofil als „Durchschnitt“ betitelt ist, war diejenige, deren Komorbiditätenprofil im Vergleich zu den anderen Klassen am wenigsten Auffälligkeiten zeigte. Dies war bei Einteilung der Patienten nach Baseline-Charakteristika Gruppe E, bei der FUP6-Einteilung allerdings wie bei Kao Gruppe D (vgl. zu folgenden Absätzen Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13).

Beim Vergleich der Komorbiditätenprofile unter den Klassen waren durchaus Übereinstimmungen mit den von Kao et al. publizierten Komorbiditätenprofilen für die jeweiligen Phänogruppen erkennbar. Beispielsweise war Klasse C auch im AHF-Register diejenige Klasse, die die schlechteste Nierenfunktion aufwies, wohingegen in Phänogruppe B die Nierenfunktion deutlich besser war. Diese Ähnlichkeit in den Komorbiditätenprofilen der einzelnen Klassen im Vergleich zwischen dem AHF-Register und den von Kao et al. publizierten Ergebnissen war im Hinblick auf die Art der Einteilung der Patienten des AHF-Registers nach

Vorlage von David Kao so zu erwarten. Trotzdem gab es doch auch deutliche und relevante Unterschiede im Hinblick auf das Vorliegen verschiedener Komorbiditäten zwischen den Klassen der verschiedenen Studienkollektive. Diese waren allerdings insbesondere auf die allgemeinen Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Komorbiditäten zurückzuführen: Phänogruppe B wies beispielsweise sowohl im AHF-Register, als auch in der Vergleichspublikation im Vergleich zu den anderen Gruppen eine niedrige Häufigkeit eines Vorhofflimmerns auf. Die Publikation von Kao et al. zeigte, dass dieses „niedrige Vorkommen“ hier aus weniger als 5% der zu Klasse B zugehörigen Patienten bestand, die an einem Vorhofflimmern litten. Im AHF-Register (BL-Einteilung) hingegen hatten 20% der Patienten in dieser Klasse ein Vorhofflimmern (vgl. Tabelle 4), dennoch lag dieser Prozentsatz noch deutlich unter der Häufigkeit des Auftretens eines Vorhofflimmerns in den anderen Gruppen.

Insgesamt wiesen die Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers also durchaus Ähnlichkeiten mit den Charakteristika der Klassen von Kao et al., und zwar in der FUP6-Einteilung noch besser als in der BL-Einteilung. Die auffälligsten Charakteristika je Klasse unterschieden sich in einigen Punkten dennoch deutlich (vgl. Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13).

3.2.4 Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen

Nachfolgend wurde die Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts in den einzelnen Klassen des AHF-Registers mit den Ergebnissen der Klasseneinteilung der I-PRESERVE- und des CHARM-Preserved-Studienkollektive von Kao et al. verglichen. Die BL- und FUP6-Einteilung des AHF-Registers wurden hierbei getrennt voneinander betrachtet, da als Ende des Beobachtungszeitraums für beide Einteilungen der Tag des 12-Monats-Follow-Ups festgelegt wurde. Für die BL-Einteilung betrug der gesamte Beobachtungszeitraum daher 12 Monate, während dieser für die FUP6-Einteilung lediglich bei sechs Monaten lag.

3.2.4.1 Einteilung basierend auf Phänotypisierung zur Baseline

In Bezug auf das Auftreten des ersten und zweiten kombinierten Endpunkts sortiert nach Klasse bestanden hinsichtlich beider Endpunkte große Ähnlichkeiten zwischen dem

Studienkollektiv des AHF-Registers und den Ergebnissen, die von Kao et al. publiziert wurden (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts innerhalb der zwölf Beobachtungsmonate, absteigend sortiert nach Phänogruppe (Baseline-Einteilung)

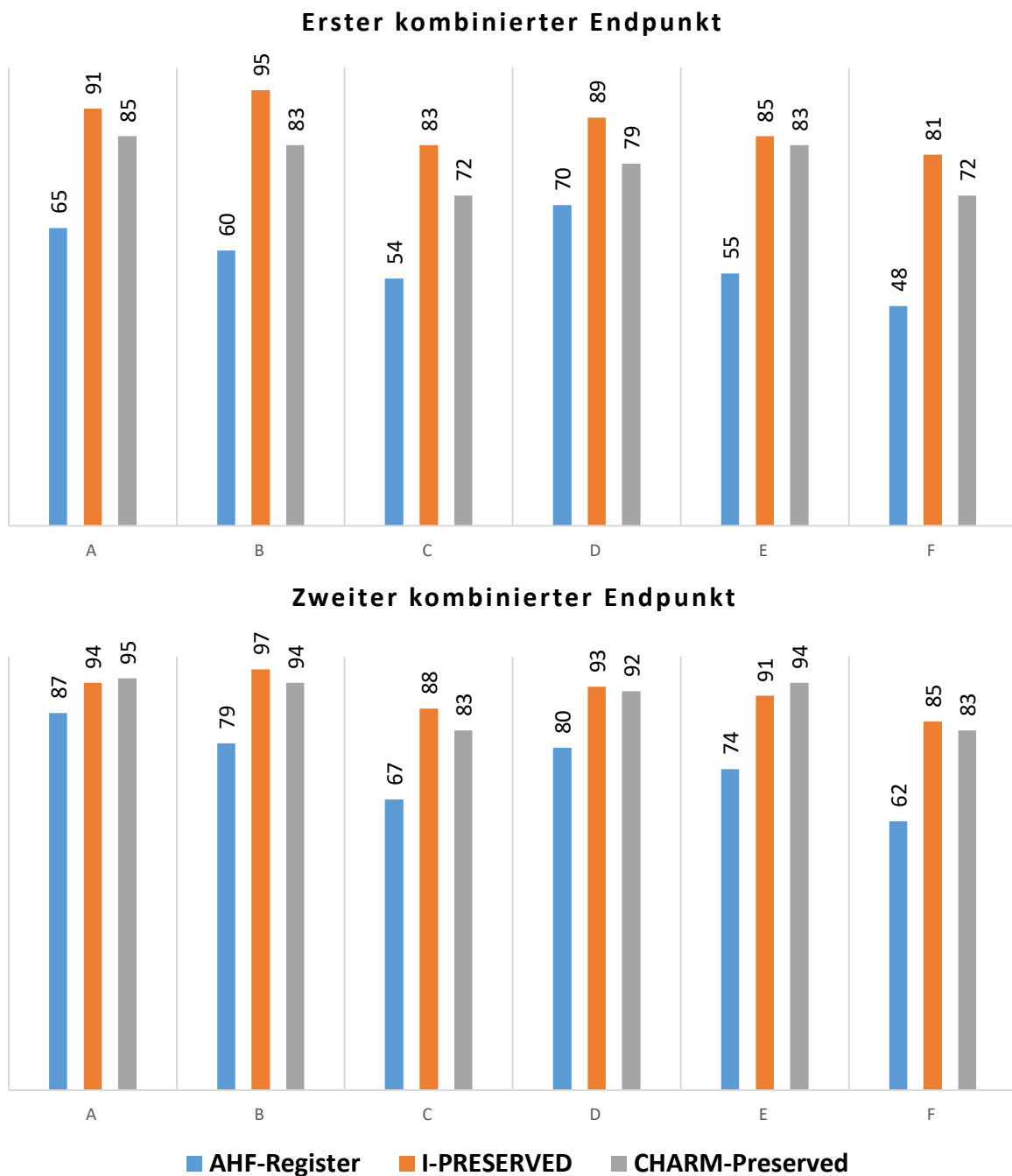
Erster kombinierter Endpunkt		Zweiter kombinierter Endpunkt	
AHF-Register	F - C - E - B - A - D	AHF-Register	F - C - E - B - D - A
I-PRESERVE	F - C - E - D - A - B	I-PRESERVE	F - C - E - D - A - B
CHARM-Preserved	F / C - D - E - B - A	CHARM-Preserved	F / C - D - E / B - A

Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.

Die Patienten aus den Klassen C, E und F hatten die größte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines der beiden kombinierten Endpunkte, wohingegen die Klassen A, B und D diejenigen mit den besseren Prognosen darstellten. Lediglich hinsichtlich Klasse D und B gab es eine Diskrepanz. Klasse D bildete in der Einteilung des AHF-Registers diejenige Klasse mit der geringsten Ereigniswahrscheinlichkeit in Bezug auf das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts. Für das Studienkollektiv von I-PRESERVE und CHARM-Preserved galt dies für Klasse B. Zu berücksichtigen ist allerdings hier auch wieder die kleine Gruppengröße dieser Klasse im AHF-Register mit nur 5 Patienten.

Beim Vergleich der relativen Ereignishäufigkeiten der drei Studienkollektive zeigte sich, dass die Ereignisrate im AHF-Register deutlich über der des I-PRESERVE und CHARM-Preserved-Kollektivs lag (vgl. Abbildung 5). Obwohl Gruppe D im Vergleich zu den anderen Phänogruppen im AHF-Register in Bezug auf den ersten kombinierten Endpunkt die geringste Ereignisrate aufzeigte, lag in dieser Gruppe die Wahrscheinlichkeit, kein Ereignis zu erleiden, mit 70% deutlich niedriger als dies bei den Patienten von I-PRESERVE und CHARM-Preserved der Fall war. Insbesondere die Häufigkeit des Auftretens des ersten kombinierten Endpunkts lag im AHF-Register höher als in der Vergleichspublikation (vgl. Abbildung 5, erster kombinierter Endpunkt).

Abbildung 5: Vergleich der 12-Monats-Überlebensraten (Baseline-Einteilung)



Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.

3.2.4.2 FUP6-Einteilung

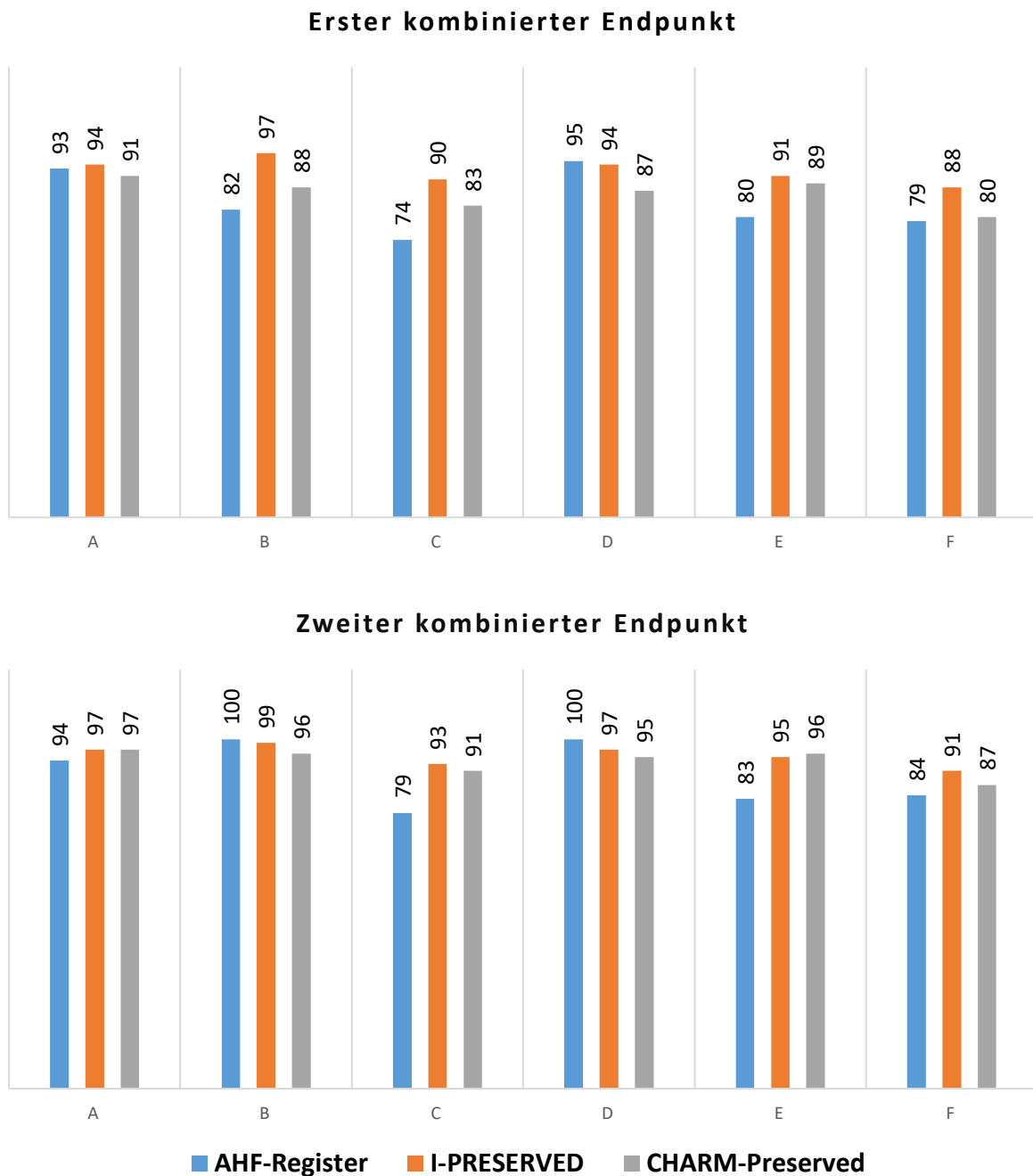
Da der Beobachtungszeitraum für die Kategorisierung der AHF-Patienten nach den FUP6-Untersuchungsdaten nur sechs Monate betrug, wurden für den Vergleich mit den Ergebnissen von Kao et al. ebenfalls die 6-Monats-Überlebensraten für die Patienten des I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Studienkollektivs ermittelt.

Tabelle 15: Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts innerhalb der ersten sechs Beobachtungsmonte, absteigend sortiert nach Phänogruppe (FUP6-Einteilung)

Erster kombinierter Endpunkt		Zweiter kombinierter Endpunkt	
AHF-Register	C - F - E - B - A - D	AHF-Register	C - E - F - A - B / D
I-PRESERVE	F - C - E - D / A - B	I-PRESERVE	F - C - E - D - A - B
CHARM-Preserved	F - C - D - E - B - A	CHARM-Preserved	F - C - D - E / B - A

Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.

Abbildung 6: Vergleich der 6-Monats-Überlebensraten (FUP6-Einteilung)



Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.

Hinsichtlich des ersten Endpunkts zeigten die Patienten des AHF-Registers tendenziell in jeder Phänogruppe eine schlechtere Prognose als die entsprechenden Gruppen der Vergleichspublikation (vgl. zu folgendem Absatz Abbildung 6). Hiervon ausgenommen war Phänogruppe D, die im AHF-Register eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten aus I-PRESERVE und CHARM-Preserved aufwies. Hinsichtlich der Prognosen der Phänogruppen im Gruppenvergleich zeigte sich ähnlich wie bei der BL-Einteilung ein durchaus mit den Ergebnissen von Kao et al. übereinstimmender Trend in der Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts im Gruppenvergleich. Dabei wiesen die Klassen C und F in allen drei Studienkollektiven eine eher schlechte Prognose auf, wohingegen die ereignisfreie Überlebensrate von Klasse A höher war. Lediglich Klasse B und D zeigten einen deutlichen Unterschied. Für Gruppe D galt: die Ereignisrate dieser Phänogruppe war im AHF-Register im Gruppenvergleich am geringsten, wohingegen die Prognose im I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Studienkollektiv eher im mittleren Bereich anzusiedeln war. Die der Phänogruppe B zugeordneten Patienten zeigten im Gegensatz dazu vor allem in Bezug auf das Auftreten des ersten Endpunkts im AHF-Register mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 82% eine deutlich schlechtere Prognose als dies im I-PRESERVE-Patientenkollektiv mit 97% Überlebenswahrscheinlichkeit der Fall war.

Insgesamt waren die von Kao et al. ermittelten Prognosen der jeweiligen Phänogruppen mit Ausnahme von Klasse D und B in vergleichbarer Ausprägung auch im AHF-Register wiederzufinden. Im Gegensatz dazu fanden sich deutliche Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit der jeweiligen Phänogruppe: die relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Klassen zeigten deutliche Unterschiede zwischen der Vergleichspublikation und der hier durchgeführten Analyse mit den Patienten des AHF-Registers, insbesondere wenn die Baseline-Einteilung zur Anwendung kam (vgl. Abbildung 5). Für die FUP6-Einteilung stimmten die relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten je Klasse besser mit den von Kao et al. publizierten Ereignisraten überein (vgl. Abbildung 6).

3.2.5 Potentielle Confounder der Prognose

Einige Komorbiditäten hatten einen größeren Einfluss auf die Ereigniswahrscheinlichkeit für einen Patienten als andere. Nachfolgende Tabelle 16 zeigt, inwiefern bestimmte Patientencharakteristika in der vorliegenden Untersuchung die Prognose beeinflussten.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Prognose (Hazard Ratios, altersadjustiert) bezogen auf das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts

AHF-Register (BL)	Hazard Ratio	95% CI	Wald	p-Wert
Herzklappenerkrankung (ja)	1,89	1,44–2,47	21,40	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	1,00	1,00–1,00	11,13	<0,001
eGFR [ml/min/1.73m ²]	0,99	0,98–0,99	10,39	0,001
Hämatokrit [%]	0,97	0,95–0,99	8,76	0,003
Alter [Jahr]	1,02	1,00–1,03	6,46	0,011
BMI [kg/m ²]	0,97	0,96–1,00	3,90	0,048
Vorhofflimmern (ja)	1,26	0,98–1,61	3,33	0,068
Männlich	0,83	0,64–1,09	1,84	0,175
Koronare Herzkrankheit (ja)	0,89	0,69–1,16	0,71	0,401
Hyperlipidämie (ja)	0,91	0,70–1,18	0,54	0,462
Diabetes mellitus (ja)	1,04	0,80–1,35	0,08	0,775
Alkoholkonsum (ja)	0,99	0,76–1,28	0,01	0,914

AHF-Register (FUP6)	Hazard Ratio	95% CI	Wald	p-Wert
eGFR [ml/min/1.73m ²]	0,97	0,95–0,98	19,13	<0,001
Hämatokrit [%]	0,93	0,88–0,98	6,39	0,012
Alter [Jahr]	1,02	0,99–1,05	2,42	0,120
Alkoholkonsum (ja)	0,65	0,38–0,47	2,40	0,122
Koronare Herzkrankheit (ja)	1,19	0,92–1,55	1,78	0,182
Hyperlipidämie (ja)	1,18	0,89–1,56	1,35	0,246
Herzklappenerkrankung (ja)	1,34	0,77–2,31	1,09	0,297
Vorhofflimmern (ja)	1,15	0,88–1,51	1,06	0,303
Diabetes mellitus (ja)	1,12	0,86–1,45	0,69	0,406
Männlich	0,89	0,52–1,52	0,19	0,662
BMI [kg/m ²]	0,99	0,95–1,03	0,09	0,765

Die Hazard Ratios wurden mittels logistischer Regressionsanalyse altersadjustiert gruppenunabhängig berechnet. Die Variablen sind absteigend nach der Stärke der Assoziation nach der Wald-Statistik dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt. BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung.

Für die Patienten des AHF-Registers (BL-Einteilung) konnte für nachfolgende, altersadjustierte Prädiktoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und dem Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts (Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund) festgestellt werden (vgl. Tabelle 16, BL-Einteilung): Alter ($p=0,011$), BMI ($p=0,048$), Herzklappenerkrankung ($p<0,001$), eGFR ($p<0,001$), Hämatokrit ($p=0,003$). Das Alter und das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung zeigten hierbei eine positive, die übrigen Variablen eine negative Assoziation. Besonders für die Variable „Herzklappenerkrankung“ zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Vorliegen der Komorbidität und Prognose des Patienten.

Bei Auswertung der Hazard Ratios nach Einteilung der AHF-Patienten nach dem FUP6-Datensatz konnte lediglich in Bezug auf die eGFR ($p < 0,001$) und Hämatokrit ($p = 0,012$) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und Prognose festgestellt werden (vgl. Tabelle 16, FUP6-Einteilung). Hierbei zeigte sich für beide Prädiktoren eine negative Assoziation. Das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung hatte bezogen auf den FUP6 Datensatz keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts. Kao et al. hingegen berechneten für fast alle ausgewählten Prädiktoren (ausgenommen BMI und Hämatokrit) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vorliegen der Komorbidität und Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts (p-Werte für alle Hazard Ratios $< 0,05$, ausgenommen BMI und Hämatokrit)⁴³.

3.3 Ergebnisse der eigenen poLCA des AHF-Registers

Ziel der latenten Klassenanalyse von Kao et al. war es, eine auf beliebige Studienpopulationen übertragbare „Formel“ zu entwickeln. Wir untersuchten, welche Phänogruppen zutage treten würden, wenn eine eigenständige poLCA der Patienten des AHF-Registers mit einer LVEF $\geq 45\%$ abgeleitet würde. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Kao et al. gewährleisten zu können, wurden die folgenden Analysen analog zur Vergleichspublikation mit den gleichen 11 Variablen und einem 6-Klassen-Modell durchgeführt. Die Klassen wurden im Folgenden zur besseren Unterscheidbarkeit zur vorherigen Analyse mit den Ziffern 1 bis 6 betitelt. Bei dieser Zuordnung konnten 502 der insgesamt 1000 AHF-Patienten einer Phänogruppe zugeordnet werden. Für die folgenden Analysen wurden die Daten aus dem Baseline-Untersuchungsbogen der Patienten des AHF-Registers verwendet.

3.3.1 Klasseneinteilung und Komorbiditätenprofile

Die Aufteilung der Patienten des AHF-Registers in sechs Klassen anhand einer für dieses Register erstellten poLCA führte zu einer homogeneren Klasseneinteilung als dies bei Anwendung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register der Fall war (vgl. zu folgendem Absatz Tabelle 17).

Die Klassen mit den geringsten Anzahlen an Patienten waren Klassen 1, 2 und 6. Klasse 5 bildete mit 162 Patienten die größte Gruppe. Das Durchschnittsalter lag mit 66 Jahren in Klasse 1 am niedrigsten, das höchste Durchschnittsalter wies Klasse 3 auf. Klasse 3 und 6

beinhalten hauptsächlich weibliche Patienten, während in Klasse 5 ausschließlich männliche Patienten vertreten waren. Die Adipositasrate lag bei den Patienten in Klasse 1 im Vergleich zu den übrigen Klassen deutlich höher. Außerdem zeigten diese Patienten ein geringes Vorkommen einer Herzklappenerkrankung und die im Gruppenvergleich beste Nierenfunktion, sowie einen hohen Hämatokrit.

Tabelle 17: Klasseneinteilung der Patienten des AHF-Registers mit erhaltener LVEF (eigenständig abgeleitete poLCA)

	Phänogruppe						
	Gesamt (n=502)	1 (n=57)	2 (n=63)	3 (n=84)	4 (n=85)	5 (n=162)	6 (n=51)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	76,4 (10,0)	66,2 (10,2)	80,7 (7,9)	83,0 (5,7)	73,7 (12,3)	76,0 (6,4)	76,6 (8,9)
Männlich, n (%)	277 (55,2)	26 (45,6)	35 (55,6)	6 (7,1)	47 (55,3)	162 (100,0)	1 (2,0)
BMI [kg/m ²], Mittelwert (SD)	28,9 (6,9)	37,7 (8,4)	26,7 (4,5)	25,6 (4,7)	26,5 (5,6)	29,0 (5,6)	30,1 (8,3)
Vorhofflimmern, n (%)	298 (59,4)	35 (61,4)	37 (58,7)	73 (86,9)	41 (48,2)	104 (64,2)	8 (15,7)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	233 (46,4)	24 (42,1)	63 (100,0)	11 (13,1)	2 (2,4)	104 (64,2)	29 (56,9)
Herzklappenerkrankung, n (%)	260 (51,8)	9 (15,8)	37 (58,7)	73 (86,9)	44 (51,8)	82 (50,6)	15 (29,4)
Diabetes mellitus, n (%)	207 (41,2)	31 (54,4)	29 (46,0)	21 (25,0)	1 (1,2)	96 (59,3)	29 (56,9)
Hyperlipidämie, n (%)	290 (57,8)	36 (63,2)	51 (80,9)	44 (52,4)	0 (0,0)	123 (75,9)	36 (70,6)
Alkoholkonsum, n (%)	299 (59,6)	22 (38,6)	14 (22,2)	14 (16,7)	47 (55,3)	117 (72,2)	15 (29,4)
eGFR [ml/min/1,73m ²], Mittelwert (SD)	46,0 (20,7)	60,0 (19,8)	42,0 (19,2)	37,7 (14,9)	52,8 (21,4)	45,6 (19,6)	36,4 (22,0)
Hämatokrit [%], Mittelwert (SD)	36,5 (6,1)	41,8 (4,1)	35,6 (4,2)	34,9 (6,3)	38,0 (6,1)	35,6 (6,2)	33,0 (4,4)

Die auffälligsten Charakteristika je Phänogruppe sind fett gedruckt. Für jede der 11 Variablen gilt $p < 0,001$. N = Anzahl; BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; SD = Standardabweichung

In Klasse 2 war insbesondere das häufige Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit auffällig. Alle Patienten in dieser Phänogruppe waren von dieser Krankheit betroffen. Außerdem zeigten 81% der zugeordneten Patienten eine Hyperlipidämie.

Klasse 3 zeichnete sich insbesondere durch die im Gruppenvergleich hohe Häufigkeit von Vorhofflimmern und Herzklappenerkrankungen sowie eine verhältnismäßig schlechte

Nierenfunktion (eGFR 37,7ml/min/1,73m²) aus. Der Alkoholkonsum war in dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen Klassen am niedrigsten.

Klasse 4 stellte die Klasse mit den Patienten mit den wenigsten Komorbiditäten dar. Vor allem das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie waren hier mit weniger als 3% der zugeordneten Patienten sehr gering.

Die Klasse 5 kann hinsichtlich des Auftretens von Komorbiditäten als „Durchschnittsklasse“ bezeichnet werden. Auffällig war lediglich der relativ hohe Alkoholkonsum der Patienten dieser Phänogruppe.

In Klasse 6 lag die Häufigkeit des Vorliegens eines Vorhofflimmerns mit 16% vergleichsweise niedrig. Die Nierenfunktion war hier ebenso wie in Klasse 3 verhältnismäßig schlecht (eGFR 36 ml/min/1,73 m²), der Hämatokrit lag im Gruppenvergleich mit 33% am niedrigsten. Der p-Wert <0,001 zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Phänogruppe und Komorbidität für jede der 11 Variablen.

Die nachfolgende Tabelle 18 gibt einen Überblick über die jeweiligen Komorbiditätenprofile der sechs Klassen.

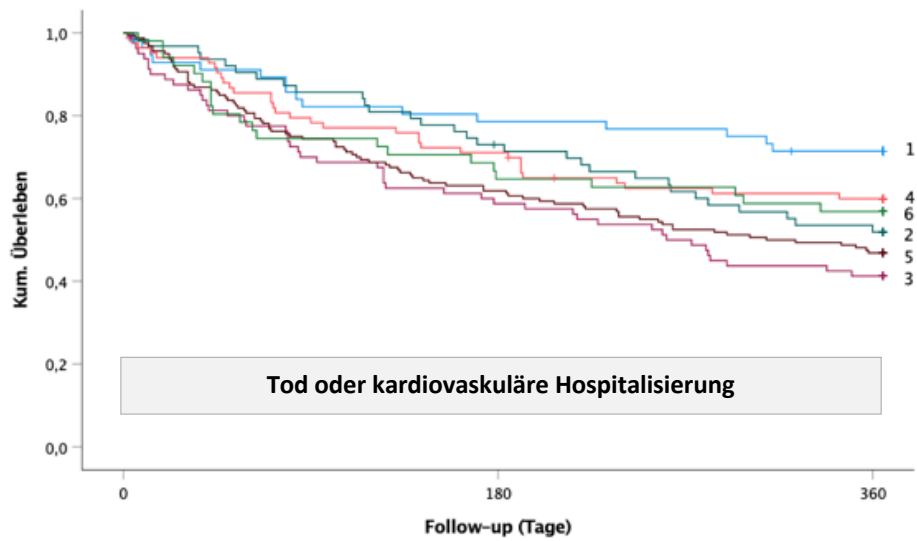
Tabelle 18: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers (eigenständig abgeleitete poLCA)

Klasse	Qualitative Interpretation der Komorbiditätenprofile
1	niedriges Alter; hohe Prävalenz von Adipositas; geringe Prävalenz einer Herzklappenerkrankung und Anämie; beste Nierenfunktion
2	hohe Prävalenz einer KHK und Hyperlipidämie
3	hohes Alter; geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmern und einer Herzklappenerkrankung; geringe Prävalenz einer KHK; wenig Alkoholkonsum; schlechte Nierenfunktion
4	geringe Prävalenz einer KHK, eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie
5	Durchschnitt
6	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmern; hohe Prävalenz einer Anämie; schlechte Nierenfunktion

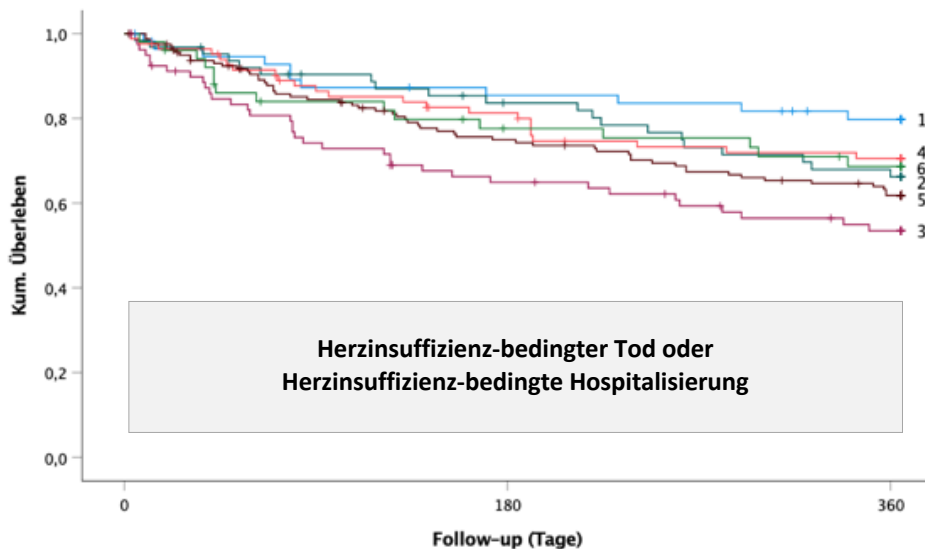
3.3.2 Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen

Die Endpunkte wurden analog zu der von Kao et al. publizierten Untersuchung gewählt.

Abbildung 7: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (eigenständig abgeleitete poLCA)



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
1	57	15	26,3	Referenz	
2	63	30	47,6	1,77 (0,97–3,26)	0,064
3	84	47	56,0	2,57 (1,45–4,52)	0,001
4	85	33	38,8	1,53 (0,84–2,78)	0,163
5	162	85	52,5	2,21 (1,29–3,77)	0,004
6	51	22	43,1	1,71 (0,90–2,25)	0,103



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
1	57	11	21,6	Referenz	
2	63	20	31,7	1,71 (0,82–3,57)	0,152
3	84	35	41,7	2,83 (1,44–5,57)	0,003
4	85	23	27,1	1,54 (0,75–3,15)	0,242
5	162	57	35,2	2,06 (1,08–3,93)	0,028
6	51	15	29,4	1,69 (0,77–3,67)	0,188

Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (oben: erster kombinierter Endpunkt; unten: zweiter kombinierter Endpunkt) sowie in der jeweils unter der Grafik gezeigten Tabelle die Ereignisse je Klasse und der statistische Zusammenhang bezüglich der Ereignishäufigkeit zwischen Referenzgruppe 6 und den jeweils anderen Phänogruppen (Hazard-Ratios, 95% Konfidenzintervalle, p-Werte). Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Die Klasse mit dem häufigsten Auftreten des ersten Endpunkts war Klasse 3, gefolgt von Klasse 5, 2, 6 und 4 (vgl. zu folgendem Abschnitt Abbildung 7). Am seltensten trat der erste Endpunkt in Klasse 1 auf. Die p-Werte zeigen, dass diese Ergebnisse nur in Bezug auf Klasse 3 ($p=0,001$) und 5 ($p=0,004$) eine statistische Signifikanz aufwiesen, nur diese Klassen unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens des ersten kombinierten Endpunkts signifikant von der Referenzklasse 1.

Genauso verhielt es sich mit dem Auftreten des zweiten Endpunkts. Dieser zeigte sich ebenso am häufigsten in Klasse 3, gefolgt von Klasse 5, 2, 6 und 4; Klasse 1 wies wieder die höchste Überlebensrate und somit beste Prognose auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Referenzklasse zeigte sich wieder nur bei Klasse 3 ($p=0,003$) und Klasse 5 ($p=0,028$).

Tabelle 19: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Phänogruppen (eigenständig abgeleitete poLCA)

	Phänogruppe							p-Wert
	Gesamt	1	2	3	4	5	6	
Erster kombinierter Endpunkt	233 (46,4)	15 (26,3)	30 (47,6)	47 (56,0)	33 (38,8)	85 (52,5)	22 (43,1)	0,010
Tod jeder Ursache	100 (19,9)	8 (14,0)	9 (14,3)	24 (28,6)	14 (16,5)	35 (21,6)	10 (19,6)	0,150
Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache	186 (37,1)	13 (22,8)	25 (39,7)	36 (19,4)	26 (30,6)	68 (42,0)	18 (35,3)	0,052
Zweiter kombinierter Endpunkt	161 (32,1)	11 (19,3)	20 (31,7)	35 (42,9)	23 (27,1)	57 (35,2)	15 (29,4)	0,030
Tod HI-assoziiert	25 (5,0)	1 (1,8)	1 (1,6)	6 (7,1)	3 (3,5)	12 (7,4)	2 (3,9)	0,292
Hospitalisierung aufgrund von HI	153 (31,0)	11 (19,3)	19 (30,2)	32 (38,1)	22 (25,9)	54 (33,3)	15 (29,4)	0,082

Der erste und zweite Endpunkt sind jeweils differenziert nach Tod und Hospitalisierung. Angegeben sind jeweils die Absolutzahlen n und in Klammern die entsprechenden Prozentwerte, bezogen auf die Patientenzahl in der jeweiligen Klasse. Die p-Werte beziehen sich auf Testung der Gleichheit der Überlebensverteilungen zwischen den verschiedenen Klassen. Signifikante p-Werte (Overall-Test) sind fett gedruckt. Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. HI = Herzinsuffizienz

In jeder Phänogruppe lag die Mortalitäts- deutlich unter der Hospitalisierungsrate (vgl. Tabelle 19). Im Overall-Test ergab sich nur für das Auftreten des ersten ($p=0,01$) und zweiten kombinierten Endpunkts ($p=0,03$) ein statistisch signifikanter Unterschied in den durchschnittlichen Überlebensraten der Patienten der sechs Klassen, nicht aber für die

Ereignisse, aus denen sich die kombinierten Endpunkte zusammensetzten. Die paarweise post-hoc-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten der Patienten aus Klasse 1 und 3 ($p < 0,001$), 1 und 5 ($p = 0,003$) und 3 und 4 ($p = 0,024$) für das Auftreten der Ereignisse des ersten sowie des zweiten kombinierten Endpunkts.

3.3.3 Vergleich mit den Ergebnissen aus der Replikation von Kao et al.

Da für diese statistische Untersuchung die Daten aus dem Untersuchungsbogen des Aufnahmetags des Patienten in das AHF-Register verwendet wurden, findet im Folgenden nur ein Vergleich mit der Replikation der poLCA von Kao et al. mit den Patienten des AHF-Registers, bei der ebenfalls die Baseline-Daten verwendet wurden, statt.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen aus der Anwendung einer eigenen poLCA auf das Patientenkollektiv des AHF-Registers und der Replikation der poLCA von Kao et al. bestand in der Größe der Phänogruppen. Die Aufteilung der Patienten nach Klassen zeigte bei Anwendung der eigenen poLCA ein sehr viel homogeneres Bild, wohingegen die Gruppengrößen nach Replikation der poLCA der Vergleichspublikation mit Klasse B mit 5 Patienten und Klasse F mit 231 Patienten insbesondere in der Baseline-Einteilung sehr große Differenzen aufwiesen (vgl. Abbildung 4, Tabelle 17).

Bei Anwendung der eigenen poLCA entstanden zwei Klassen mit vorwiegend weiblichen Patientinnen, sowie eine Klasse mit hauptsächlich männlichen Patienten, während die Replikation der poLCA von Kao et al. zu nur einer weiblich dominierten und zwei männlich dominierten Phänogruppen führte (vgl. Tabelle 4, Tabelle 17). Insgesamt ließ sich zwar zu jeder der Klassen 1 bis 6 eine im Komorbiditätenprofil ähnliche Klasse A bis F aus der Übertragung der poLCA von Kao et al. finden (vgl. Tabelle 11, Tabelle 18), dennoch zeigten sich auch bei diesen weitgehend korrespondierenden Klassen kleinere Unterschiede. Beispielsweise wiesen die Patienten sowohl aus Klasse 3 (eigenständig abgeleitete poLCA) als auch Klasse F (Replikation der poLCA von Kao et al.) eine geringe Häufigkeit bezüglich des Vorliegens eines Vorhofflimmerns, einen niedrigen Hämatokrit und eine schlechte Nierenfunktion auf (vgl. Tabelle 4, Tabelle 17). Allerdings waren in Klasse 3 hauptsächlich Frauen vertreten, nur bei im Gruppenvergleich wenigen Patienten lag eine Herzklappenerkrankung vor. In Klasse F waren sehr viel mehr Patienten von einer Herzklappenerkrankung betroffen, außerdem war die Geschlechterverteilung relativ

ausgeglichen. Beide Klassen 3 und F waren in der jeweiligen Analyse diejenigen mit der geringsten Überlebensrate (vgl. Tabelle 6, Tabelle 19).

Ähnlich verhielt es sich mit Klasse 1 (eigenständig abgeleitete poLCA) und A (Replikation der poLCA von Kao et al.). Diese Gruppen stellten in der jeweiligen Untersuchung die Gruppe mit der geringsten Ereignisrate und somit besten Prognose dar (vgl. Tabelle 6, Tabelle 19). Auch hier zeigten sich größtenteils übereinstimmende Komorbiditätenprofile mit kleineren Abweichungen (vgl. Tabelle 11, Tabelle 18). Dies betraf vor allem die Geschlechterverteilung in der jeweiligen Klasse. Während Klasse A weitgehend männlich dominiert war, fanden sich in Klasse 1 in etwa gleich viele weibliche und männliche Patienten. Sowohl aus der eigenen poLCA als auch aus der Anwendung der poLCA nach Vorlage von Kao et al. ergab sich jeweils eine „Durchschnittsgruppe“ (Klasse 5 und E). Diese bestand in beiden Fällen vorwiegend aus männlichen Patienten und wies im Vergleich zu den anderen Klassen eine eher mittlere bis schlechte 12-Monats-Überlebensrate auf (vgl. Tabelle 4, Tabelle 6, Tabelle 16, Tabelle 19).

3.4 Sensitivitätsanalyse mit NT-proBNP als Zusatzvariable

Das NT-proBNP stellt einen wichtigen prognostischen Faktor für Patienten mit einer Herzinsuffizienz dar³⁹, der in der Publikation von Kao et al. hinsichtlich der Klassenzuteilung nicht berücksichtigt wurde. Aus diesem Grund wurde im Folgenden das NT-proBNP als zwölfte Variable in die eigenständig abgeleitete poLCA integriert, so dass dessen Einfluss auf die Klassenzuteilung und die Überlebensrate der Klassen beurteilt werden konnte. Es wurden erneut die Daten verwendet, die am Baseline-Tag der AHF-Patienten erhoben wurden.

3.4.1 Klasseneinteilung und Komorbiditätenprofile

Aufgrund fehlender Werte konnten in dieser Analyse nur 493 Patienten einer Phänogruppe zugeordnet werden. Die Gruppengrößen waren relativ homogen, die kleinste Klasse 5 beinhaltete 60 Patienten, in Klasse 2 als größte Gruppe waren 128 Patienten vertreten (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Klasseneinteilung der Patienten des AHF-Registers mit erhaltener LVEF (eigenständig abgeleitete poCLA mit NT-proBNP)

	Gesamt (n=493)	Phänogruppe					
		1 (n=75)	2 (n=128)	3 (n=48)	4 (n=104)	5 (n=60)	6 (n=78)
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	76,0 (10,0)	75,0 (10,2)	76,6 (7,9)	77,6 (5,7)	77,9 (12,3)	64,6 (6,4)	78,9 (8,9)
Männlich, n (%)	272 (55,2)	0 (0,0)	125 (97,6)	26 (54,2)	31 (29,8)	41 (68,3)	49 (62,8)
BMI [kg/m ²], Mittelwert (SD)	28,9 (4,4)	30,3 (6,1)	29,0 (5,2)	30,2 (4,2)	24,2 (7,1)	36,7 (4,0)	26,4 (0,1)
Vorhofflimmern, n (%)	295 (59,8)	44 (58,7)	71 (55,5)	32 (66,7)	69 (66,3)	34 (56,6)	49 (62,8)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	228 (46,2)	35 (46,7)	113 (88,3)	0 (0,0)	19 (18,3)	23 (38,3)	38 (48,7)
Herzklappenerkrankung, n (%)	257 (52,1)	36 (48,0)	64 (50,0)	11 (22,9)	87 (83,7)	21 (35,0)	38 (48,7)
Diabetes mellitus, n (%)	204 (41,4)	40 (53,3)	74 (57,8)	13 (27,1)	4 (3,8)	31 (51,7)	42 (53,8)
Hyperlipidämie, n (%)	285 (57,8)	64 (85,3)	113 (88,3)	44 (91,7)	26 (25,0)	32 (53,3)	50 (64,1)
Alkoholkonsum, n (%)	226 (45,8)	5 (6,7)	83 (64,8)	43 (89,6)	23 (22,1)	34 (56,7)	38 (29,4)
eGFR [ml/min/1,73m ²], Mittelwert (SD)	46,0 (3,5)	39,2 (19,8)	47,5 (8,5)	47,2 (31,8)	50,4 (24,0)	66,0 (12,0)	25,9 (2,8)
Hämatokrit [%], Mittelwert (SD)	36,4 (5,3)	36,2 (4,8)	36,6 (6,2)	36,7 (1,8)	37,6 (5,7)	40,7 (1,9)	30,9 (1,3)
NT-proBNP [pg/ml], Mittelwert (SD)	5717 (619)	2384 (1528)	4193 (5022)	2033 (1198)	7089 (974)	2148 (607)	14446 (6092)

Die auffälligsten Charakteristika je Klasse sind fett gedruckt. Für jede Variable gilt $p < 0,001$. N = Anzahl; BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches Typ-B-Peptid; SD = Standardabweichung

Klasse 1 bestand ausschließlich aus weiblichen Patientinnen, wohingegen in Klasse 2 fast nur männliche Patienten repräsentiert waren (vgl. Tabelle 20). In den übrigen Gruppen war die Geschlechterverteilung weitgehend ausgeglichen. Auffällig war hier, dass es hinsichtlich der Variable „Vorhofflimmern“ keine Klasse mit einem auffallend hohem bzw. niedrigem Auftreten dieser Krankheit gab. Die „Durchschnittsgruppe“ in dieser Untersuchung wurde von Gruppe 1 gebildet. Abgesehen von einem geringen Alkoholkonsum gab es in dieser Klasse hinsichtlich der Komorbiditäten keine Auffälligkeiten. Die Patienten in Klasse 6 wiesen in Bezug auf das NT-proBNP den größten Wert auf, wohingegen in Klasse 3 das durchschnittliche NT-proBNP-Level im Gruppenvergleich ebenso wie in Klasse 1 und 5 eher im unteren Bereich anzusiedeln war.

Nachfolgende Tabelle 21 stellt die Komorbiditätenprofile der sechs Klassen ausführlich dar.

**Tabelle 21: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers
(eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP)**

Klasse	Qualitative Interpretation des Komorbiditätenprofils
1	niedriges Alter; hohe Prävalenz von Adipositas; geringe Prävalenz einer Herzklappenerkrankung und Anämie; beste Nierenfunktion
2	hohe Prävalenz einer KHK und Hyperlipidämie
3	hohes Alter; geringer BMI; hohe Prävalenz eines Vorhofflimmern und einer Herzklappenerkrankung; geringe Prävalenz einer KHK; wenig Alkoholkonsum; schlechte Nierenfunktion
4	geringe Prävalenz einer KHK, eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie
5	Durchschnitt
6	geringe Prävalenz eines Vorhofflimmern; hohe Prävalenz einer Anämie; schlechte Nierenfunktion

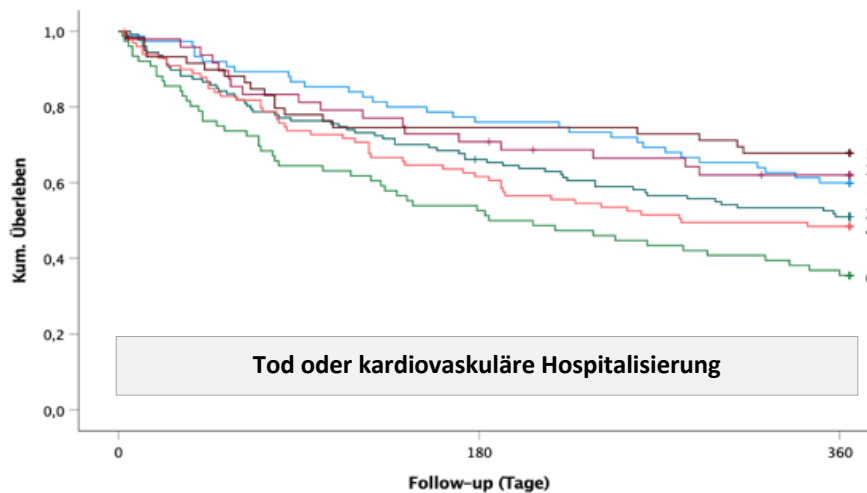
3.4.2 Endpunkte und prognostische Relevanz der Klassen

Die Endpunkte wurden erneut analog zur Publikation von Kao et al. gewählt.

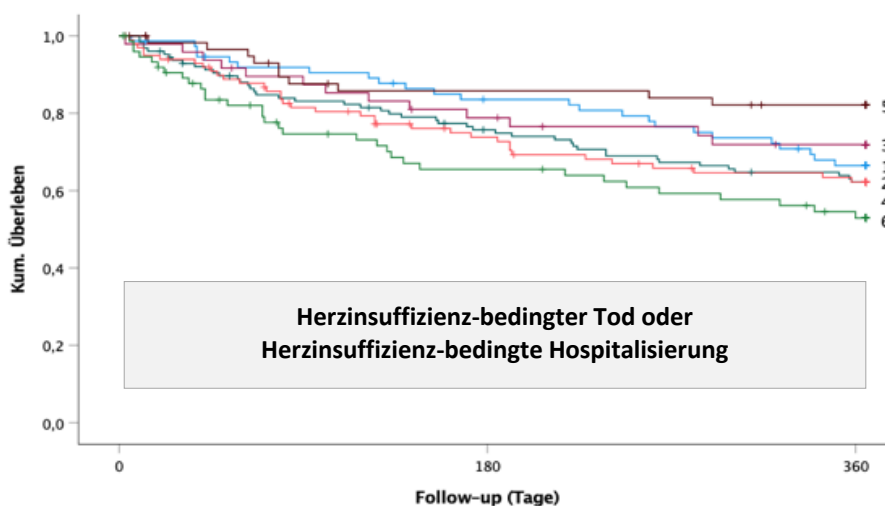
Der erste kombinierte Endpunkt trat am häufigsten in Klasse 6 und am seltensten in Klasse 5 auf (vgl. Tabelle 22). Am zweithäufigsten waren die Patienten in Klasse 4 vom Auftreten des ersten Endpunkts betroffen, gefolgt von Klasse 2, 1 und 3. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Referenzklasse 5 zeigte sich nur in Klasse 4 ($p=0,025$) und 6 ($p<0,001$; vgl. Abbildung 8, erster kombinierter Endpunkt).

Bezüglich des zweiten kombinierten Endpunkts lag hinsichtlich der Ereignisrate von Klasse 2 ($p=0,015$), 4 ($p=0,015$) und 6 ($p=0,001$) ein signifikanter Unterschied zu Klasse 5 vor (vgl. Abbildung 8, zweiter kombinierter Endpunkt). Dieser Endpunkt zeigte sich wie beim ersten Endpunkt am häufigsten in Klasse 6, gefolgt von Klasse 2, 4, 1 und 3. Am wenigsten häufig trat der zweite kombinierte Endpunkt erneut in Klasse 5 auf (vgl. Tabelle 22). Ein Hazard Ratio von 3,25 in Gruppe 6 im Vergleich zu Gruppe 5 zeigte mit einer hohen statistischen Signifikanz von $p=0,001$ eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses des zweiten kombinierten Endpunkts in Klasse 6 im Vergleich zu Klasse 5 (vgl. Abbildung 8, zweiter kombinierter Endpunkt).

Abbildung 8: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP)



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
1	75	30	40,0	1,21 (0,68–2,16)	0,509
2	128	62	48,4	1,67 (0,99–2,79)	0,052
3	48	18	37,5	1,21 (0,63–2,30)	0,556
4	104	51	49,0	1,83 (1,08–3,09)	0,025
5	60	19	31,7	Referenz	
6	78	49	62,8	2,59 (1,52–4,40)	<0,001



Klasse	Gesamt	Ereignisse	%	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
1	75	24	32,0	1,91 (0,92–4,00)	0,085
2	128	46	35,9	2,40 (1,19–4,84)	0,015
3	48	13	27,1	1,68 (0,74–3,82)	0,219
4	104	35	33,7	2,34 (1,18–4,65)	0,015
5	60	10	16,7	Referenz	
6	78	32	41,0	3,25 (1,60–6,61)	0,001

Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (oben: erster kombinierter Endpunkt; unten: zweiter kombinierter Endpunkt) sowie in der jeweils unter der Grafik gezeigten Tabelle die Ereignisse je Klasse und der statistische Zusammenhang bezüglich der Ereignishäufigkeit zwischen Referenzgruppe 6 und den jeweils anderen Phänotypgruppen (Hazard-Ratios, 95% Konfidenzintervalle, p-Werte). Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Das durchschnittliche NT-proBNP-Niveau lag bei den Patienten in Klasse 6, also der Klasse mit der größten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in den ersten 12 Monaten nach Hospitalisierung im Vergleich zu den übrigen Phänogruppen deutlich höher. In den Klassen 1, 3 und 5 hingegen lag das durchschnittliche NT-proBNP bei etwa 2000 pg/ml und damit vergleichsweise niedrig (vgl. Tabelle 20). Diese Klassen waren auch diejenigen mit der besten Prognose (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 22: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Subgruppen (eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP)

	Phänogruppe							p-Wert
	Gesamt	1	2	3	4	5	6	
Erster kombinierter Endpunkt	229 (46,5)	30 (40,0)	62 (48,4)	18 (37,5)	51 (49,0)	19 (31,7)	49 (62,8)	0,001
Tod jeder Ursache	99 (20,1)	21 (28,0)	6 (4,7)	27 (56,3)	10 (9,6)	26 (43,3)	7 (9,0)	0,001
Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache	182 (36,9)	25 (33,3)	54 (42,2)	16 (33,3)	38 (36,6)	14 (23,3)	35 (44,9)	0,032
Zweiter kombinierter Endpunkt	160 (32,5)	24 (32,0)	46 (35,9)	13 (27,1)	35 (33,7)	10 (16,7)	32 (41,0)	0,019
Tod HI-assoziiert	24 (4,9)	2 (2,7)	8 (6,2)	3 (6,3)	5 (4,8)	1 (1,7)	5 (6,4)	0,662
Hospitalisierung aufgrund von HI	152 (30,8)	23 (30,7)	44 (34,8)	13 (27,1)	33 (31,7)	10 (16,7)	29 (37,2)	0,058

Der erste und zweite Endpunkt sind jeweils differenziert nach Tod und Hospitalisierung. Die p-Werte beziehen sich auf Testung der Gleichheit der Überlebensverteilungen zwischen den verschiedenen Klassen. Signifikante p-Werte (Overall-Test) sind fett gedruckt. Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. HI = Herzinsuffizienz

Die p-Werte zeigten in Bezug auf das Auftreten des ersten Endpunkts ($p=0,001$) sowie den diesen Endpunkt umfassenden Ereignissen „Tod jeder Ursache“ ($p=0,001$) und „Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache“ ($p=0,032$) im Overall-Test einen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten der sechs Klassen (vgl. Tabelle 22). Die post-hoc Analyse für Testung des Zusammenhangs zwischen Klasse und Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses belegte außerdem für Klasse 6 einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts und der Klassenzuordnung ($p=0,001$), für alle anderen Klassen galt hier $p>0,05$.

Auch das Auftreten des zweiten kombinierten Endpunkts zeigte mit $p=0,019$ einen signifikanten Unterschied zwischen den Klassen, dies galt allerdings nicht für die Ereignisse „Herzinsuffizienz-assoziiertes Tod“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (vgl.

Tabelle 22). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Klasse und Häufigkeit des Auftretens des zweiten kombinierten Endpunkts konnte hier mit $p > 0,05$ nicht gezeigt werden.

Hinsichtlich der Ereignisse des ersten Endpunkts lag in Klasse 2, 4 und 6 die Mortalitätsrate deutlich unter der Hospitalisierungsrate. Umgekehrt verhielt es sich in Klasse 3 und 5, hier waren weitaus mehr Patienten von dem Ereignis „Tod“ als von einer Hospitalisierung betroffen (vgl. Tabelle 22, erster kombinierter Endpunkt).

Die Differenzierung des zweiten kombinierten Endpunkts nach den Ereignissen „Herzinsuffizienz-assoziiertes Tod“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigte in jeder Klasse eine deutlich höhere Hospitalisierungs- als Mortalitätsrate (vgl. Tabelle 22, zweiter kombinierter Endpunkt).

Die paarweise post-hoc Log-Rang-Analyse zur Testung von Zweigruppen-Unterschieden ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten der Patienten aus Klasse 1 und 6 ($p < 0,001$), 2 und 6 ($p = 0,021$), 3 und 6 ($p = 0,005$), 4 und 5 ($p = 0,028$) und 5 und 6 ($p > 0,001$) für das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts. Der paarweise Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf den zweiten kombinierten Endpunkt ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 5 ($p = 0,019$), 2 und 5 ($p = 0,008$), 4 und 5 ($p = 0,012$) und 5 und 6 ($p = 0,003$).

3.4.3 Einfluss des NT-proBNP auf die Klassenzuordnung und Endpunkte

Der Wert des NT-proBNP hatte statistisch gesehen sowohl auf die Zuordnung eines Patienten zu einer Phänogruppe ($p < 0,001$) als auch auf die Prognose eines Patienten (vgl. Tabelle 16, $p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss. Der Vergleich der Komorbiditätenprofile der einzelnen Klassen zwischen der Klasseneinteilung ohne und mit Berücksichtigung des NT-proBNP zeigte keine bezüglich der Komorbiditäten komplett übereinstimmenden Phänogruppen (vgl. Tabelle 18, Tabelle 21). Dennoch waren beispielsweise in den Klassen mit der schlechtesten Prognose in beiden Analysen Patienten mit hohem Alter, schlechter Nierenfunktion und niedrigem Hämatokrit vertreten. In der Analyse mit NT-proBNP lag in dieser Phänogruppe allerdings wesentlich häufiger eine KHK vor als dies in der Analyse ohne Berücksichtigung des NT-proBNP der Fall war (vgl. Tabelle 17, Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 22).

Der Vergleich der einer Klasse zugeordneten Patienten-IDs zeigte keinen Zusammenhang bei Vergleich der Analysen mit und ohne NT-proBNP. Wurde ein Patient in der Untersuchung, in der das NT-proBNP nicht berücksichtigt wurde, einer bestimmten Klasse

zugeteilt, ließ dies nicht auf die Zuteilung zu einer bestimmten Klasse in der Analyse mit NT-proBNP als zusätzliche Variable schließen. Insgesamt lässt sich daraus durchaus ein Einfluss dieser zusätzlichen Variable auf die Zuordnung der Patienten zu einer Klasse ableiten.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage

4.1.1 Vergleichbare Studien zur Klassifizierung von Patienten mit HFpEF

Aufgrund des bedeutenden Einflusses von Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf und die Prognose von Patienten mit HFpEF existieren zahlreiche Studien, die sich mit dieser Thematik intensiv auseinandersetzen. Shah et al.⁵¹ veröffentlichten 2015 eine Studie zu verschiedenen Phänotypen von HFpEF. Dabei wurden 397 HFpEF-Patienten anhand verschiedener Komorbiditäten einer von drei Klassen zugeordnet. Die Klasse mit der schlechtesten Prognose wies in dieser Untersuchung das höchste Durchschnittsalter und die schlechteste Nierenfunktion auf, wohingegen die Klasse mit der besten Prognose vor allem eine geringe Häufigkeit von Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und eine gute Nierenfunktion zeigte⁵¹. Diese Ergebnisse decken sich größtenteils gut mit denen der vorliegenden Arbeit. In allen in dieser Untersuchung durchgeführten Analysen war die Häufigkeit eines Vorhofflimmerns in den Klassen mit der geringsten Ereigniswahrscheinlichkeit im Gruppenvergleich allerdings eher im mittleren Bereich anzusiedeln.

Eine aktuellere Studie zu den Phänotypen von HFpEF wurde 2020 von Cohen et al.⁵² publiziert: hierfür wurde die Studienpopulation der TOPCAT-Studie herangezogen, die aus 1765 Teilnehmern bestand. Diese wurde anhand des Komorbiditätenprofils der Patienten mittels latenter Klassenanalyse in drei Klassen eingeteilt. Die Klasse mit dem höchsten Risiko für kardiovaskulären Tod bzw. Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeichnete sich aus durch hohes Vorkommen von Adipositas, Diabetes mellitus und chronischem Nierenversagen⁵². Hinsichtlich dieses Ergebnisses besteht in einigen Punkten eine Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Bei Einteilung der Patienten des AHF-Registers in Klassen wies in jeder Analyse dieser Arbeit die Klasse mit der schlechtesten Überlebensrate die niedrigste Prävalenz einer Adipositas im Vergleich zu den übrigen Klassen auf (vgl. Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 18, Tabelle 21). Diese Beobachtung ist konsistent mit dem Konzept der reversen Epidemiologie (*Obesity Paradox*): in Studien konnte gezeigt werden, dass ein höherer

BMI mit einer geringeren Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz, aber beispielsweise auch bei Dialysepatienten korreliert⁵³.

4.1.2 Einfluss einzelner Variablen auf die Prognose von Patienten mit HFpEF

Der aktuellen Studienlage zufolge soll vor allem das Vorliegen einer KHK zur Entstehung der HFpEF beitragen^{5,52,54}. Weist ein Patient neben einer HFpEF auch eine KHK auf, ist dies ein Prädiktor für eine schlechtere Prognose des Patienten im Vergleich zu solchen, die nur an einer HFpEF leiden⁵⁵. Konkret soll das Vorliegen einer KHK als Komorbidität bei HFpEF-Patient das Risiko, an einem plötzlichen Tod zu sterben, signifikant erhöhen³³. Bewertet man mit diesem Hintergrundwissen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, fällt zunächst auf, dass die Prävalenz einer KHK in der AHF-Population mit 46% betroffener Patienten (vgl. Tabelle 10) geringer war als im Studienkollektiv von I-PRESERVE und CHARM-Preserved⁴³. Bei der Replikation der poLCA der Vergleichsstudie auf das AHF-Register wies die Phänogruppe mit dem höchsten Vorkommen einer KHK die zweitschlechteste Prognose und die Klasse mit dem geringsten Vorliegen einer KHK die beste Prognose auf (vgl. Kapitel 3.1). Auch in der Vergleichspublikation von Kao et al. war die Häufigkeit einer KHK in der Phänogruppe mit der schlechtesten Überlebensrate im Vergleich zu den anderen Gruppen niedrig⁴³. Im Gegensatz dazu lag die Häufigkeit einer KHK in der eigenständig abgeleiteten poLCA-Klassifikation des AHF-Registers in der Klasse mit der schlechtesten Prognose bei 13%, während in der Klasse mit der besten Prognose 42% der Patienten von einer KHK betroffen waren (vgl. Tabelle 17).

In der vorliegenden Untersuchung wiesen sowohl in der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Population, als auch im AHF-Register, die Phänogruppen mit der geringsten Überlebensrate verglichen mit den anderen Gruppen eine hohe Prävalenz eines Vorhofflimmerns auf (vgl. Tabelle 4, Tabelle 7, Tabelle 17, Tabelle 20). Im Allgemeinen war die Zahl der Patienten, die an einem Vorhofflimmern litten, im AHF-Register mit 61% (vgl. Tabelle 10) deutlich höher als in der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Population mit 30% bzw. 16%. Diese Abweichung kann darauf zurückzuführen sein, dass die Diagnose „Vorhofflimmern“ bei den Patienten des AHF-Registers im Rahmen der Indexhospitalisierung getroffen wurde, bei der die Patienten in einem akut dekompensierten Zustand waren. Bezüglich des Einflusses von Vorhofflimmern auf den Verlauf einer HFpEF ist die Studienlage nicht eindeutig. Einige Studien belegten allerdings einen Zusammenhang zwischen dem

Vorliegen von Vorhofflimmern und der Rehospitalisierungs- bzw. Mortalitätsrate von HFpEF-Patienten^{56,57}, was durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt wird.

Des Weiteren zeigte bei Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register die Phänogruppe mit der höchsten Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate eine schlechte Nierenfunktion im Vergleich zu den anderen Gruppen (vgl. Tabelle 4, Tabelle 7, Tabelle 17, Tabelle 20). Unger et al.⁵⁸ belegten diesen Zusammenhang zwischen der eGFR und der Prognose von Patienten mit HFpEF. Je schlechter die Nierenfunktion, desto höher das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen bei HFpEF-Patienten, außerdem steigt mit Abfall der Nierenfunktion die Mortalitätsrate⁵⁸.

HFpEF-Patienten mit einer Anämie sollen einer aktuellen Studie zufolge ein höheres Risiko haben, aus kardiovaskulären Gründen zu versterben oder einen plötzlichen Tod zu erleiden⁵⁹. Auch dieser Trend geht mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit einher. Nach Übertragung der poLCA der Vergleichspublikation auf das AHF-Register zeigten die beiden Phänogruppen mit dem niedrigsten Hämatokrit (C und F; vgl. Tabelle 4, Tabelle 7) eine vergleichsweise geringe Überlebensrate in Bezug auf den zweiten Endpunkt der Untersuchung, der neben der Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz durch Tod aus kardiovaskulären Gründen oder plötzlichen Tod definiert war (vgl. Tabelle 2, Tabelle 6, Tabelle 9). Dies war auch bei Einteilung der AHF-Patienten nach einer eigenen poLCA zu beobachten (vgl. Tabelle 17, Tabelle 20).

4.2 Einfluss weiterer Faktoren auf die Prognose von Patienten mit HFpEF

Neben den 11 Variablen, die von Kao et al. zur Klassifizierung des Studienkollektivs von I-PRESERVE genutzt wurden, existieren noch weitere Faktoren, die als Prädiktoren für den Krankheitsverlauf einer HFpEF von Bedeutung sind. Diese Faktoren wurden in der Vergleichspublikation nicht in die poLCA einbezogen, sind allerdings hinsichtlich der Prognose eines Patienten dennoch nicht unbedeutend.

4.2.1 N-terminales-proBNP

Das „Brain natriuretic peptide“ (BNP) „wird hauptsächlich von den Zellen des Kammermyokards gebildet und bei Zunahme des ventrikulären Füllungsdrucks vermehrt

freigesetzt⁴¹, was zu einer Dilatation des Vas afferens und folglich einer vermehrten glomerulären Filtration der Nieren führt. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz induziert einen Anstieg des BNP im Plasma. BNP entsteht durch Spaltung von proBNP. Ein weiteres Spaltprodukt ist das N-terminale Fragment (NT-proBNP), das aufgrund der erhöhten Halbwertszeit im Vergleich zum BNP standardmäßig zur Bestimmung des BNP-Spiegels im Blut bestimmt wird¹.

Kao et al. exkludierten die NT-proBNP-Konzentration nach eigenen Angaben aus ihrer poLCA, da dieser Wert weniger als Komorbidität definiert werden kann, sondern vielmehr den Verlauf einer Herzinsuffizienz widerspiegelt⁴³. Mit steigender NYHA-Klasse erhöht sich Untersuchungen zufolge auch die Sekretion von BNP und damit die Menge des zirkulierenden NT-proBNP im Körper¹. Studien belegten die gesteigerte Mortalitätsrate von HFpEF-Patienten mit einem NT-proBNP von über 30 pg/ml im Vergleich zu solchen mit niedrigerem NT-proBNP⁶⁰. Demnach ist die Messung dieses Wertes ein wichtiger Faktor, um eine Aussage hinsichtlich der Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz treffen zu können und wurde aus diesem Grund auch in die von Kao et al. unabhängige poLCA integriert. Tabelle 16 zeigt für die Höhe des NT-proBNP in der vorliegenden Analyse einen hochsignifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) des Werts dieser Variable auf die Mortalitäts- und Rehospitalisierungswahrscheinlichkeit.

4.2.2 NYHA-Klasse

Eine Zusammenfassung verschiedener Studien zeigte 2013, dass die NYHA-Klasse neben dem Alter, dem Serum-Kreatinin-Spiegel und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus eine wichtige Rolle als Prädiktor für die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz spielt⁶¹. Vor allem NYHA-Klassen III und IV, die einer Atemnot bei leichter Belastung bzw. in Ruhe entsprechen, haben demnach einen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalitätsrate⁶¹.

4.2.3 C-reaktives Protein (CRP)

In einer Metaanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration im Blut und dem Risiko der Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. der Prognose einer bereits bestehenden HFpEF untersucht⁶². Das CRP gehört zu den „Akute-Phase-Proteinen“ und ist ein

„Indikator der Entzündungshemmung“ im menschlichen Körper¹. Den Ergebnissen von Lakhani et al.⁶² zufolge korreliert ein gesteigerter CRP-Spiegel signifikant sowohl mit dem Risiko, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden, als auch mit der allgemeinen Mortalitätsrate von HFpEF-Patienten.

4.3 Limitationen der Untersuchung

Die Schlussfolgerungen, die von Kao et al. aus der Auswertung der Komorbiditätenprofile der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Studienteilnehmer gezogen wurden, stimmten weitgehend mit den Ergebnissen überein, die in der vorliegenden Arbeit aus der Anwendung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register gewonnen wurden. Dennoch gab es einige kleinere Unterschiede (vgl. Kapitel 3.2). Im Folgenden werden mögliche Gründe für diese Differenzen erörtert.

4.3.1 Unterschiede in der Populationszusammensetzung

Sowohl die I-PRESERVE- als auch die CHARM-Preserved-Studie rekrutierten Patienten aus über 20 verschiedenen Ländern, darunter Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika, Südamerika, Südafrika und Australien^{21,44}. Die in das AHF-Register aufgenommenen Patienten lebten zum Zeitpunkt der Rekrutierung im Gegensatz hierzu ausschließlich in Deutschland, vorwiegend in Würzburg und Umgebung. Die Studie „REPORT-HF“⁶³ wertete Informationen hinsichtlich Behandlung und Prognose von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz aus 44 Ländern auf sechs Kontinenten aus. Es wurde gezeigt, dass die 1-Jahres-Mortalitätsrate in Osteuropa im Vergleich zu den östlichen Mittelmeerländern, Afrika und Lateinamerika signifikant geringer war⁶³. Die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz ist demnach neben vorliegenden Komorbiditäten auch stark abhängig vom Herkunftsland des Patienten und dem dort vorherrschenden medizinischen Standard. Aus diesem Grund ist es schwierig, eine Studienpopulation, die ausschließlich aus einer Region in Deutschland stammt, mit einer anderen Studienpopulation zu vergleichen, deren Teilnehmer aus unterschiedlichen Ländern mit eventuell schlechteren medizinischen Versorgungsmöglichkeiten stammen.

4.3.2 Das AHF-Register als „realitätsgetreue“ Population

In das AHF-Register wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, die aufgrund einer kardialen Dekompensation hospitalisiert wurden. Die Teilnehmer von I-PRESERVE mussten einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz in den letzten sechs Monaten aufweisen⁴⁸. In diesen sechs Monaten kann sich der Zustand der Patienten allerdings durchaus wieder stabilisieren, so dass in der vorliegenden Arbeit ein direkter Vergleich zwischen akut dekompenzierten HFpEF-Patienten, und solchen, die nicht akut dekompenziert waren, vorliegt.

Das AHF-Register sollte in der vorliegenden Arbeit eine „realitätsgetreue“, nicht durch Ein- und Ausschlusskriterien determinierte Population darstellen. Allerdings wurden hier nur Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf, der letztendlich zur kardialen Dekompensation führt, repräsentiert. Solche, bei denen die HFpEF einen milderen Verlauf zeigt, waren im Studienkollektiv des AHF-Registers nicht vertreten. Demnach konnte bezüglich solcher Patienten anhand der vorliegenden Untersuchung auch keine Aussage hinsichtlich der Prognose getroffen werden.

Um dieses „Problem“ zu relativieren, wurden die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sowohl mit den Patientendaten, die zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung erhoben wurden, als auch mit den am Tag des 6-Monats-FUPs erhobenen Daten durchgeführt. Die Tatsache, dass die durch letztere Analyse erhaltenen Ergebnisse eine größere Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Vergleichspublikation zeigten (vgl. Kapitel 3.1.2), stützt die These, dass der Gesundheitszustand der AHF-Patienten zum Zeitpunkt des 6-Monats-FUPs besser mit dem der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Patienten vergleichbar war als dies am Aufnahmetag eines Patienten in das AHF-Register der Fall war. Die Zuteilung eines Patienten zu einer bestimmten Klasse und Beurteilung der Prognose dieses Patienten nach Vorlage von David Kao ist demzufolge eher für Patienten mit einem stabilen Gesundheitszustand und weniger für schwer kranke und/oder kardial dekompenzierte HFpEF-Patienten geeignet.

4.3.3 Aussagekraft der Variablen

Die Definition der HFpEF richtete sich in dieser Untersuchung nach einer veralteten Klassifikation. Der aktuellen Definition nach liegt eine HFpEF erst ab einer LVEF von 50% und

höher vor¹¹. Die Vergleichspublikation von Kao et al. definierte eine HFpEF als Ejektionsfraktion ab 40% (CHARM-Preserved) bzw. 45% (I-PRESERVE). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Grenze zwischen HFrEF und HFpEF bei einer LVEF von 45% gezogen, und somit die neu eingeführte Gruppe der HFmrEF vernachlässigt¹¹.

Die Diagnose „Adipositas“ wurde mittels BMI definiert. Dieser ist allerdings zur Bewertung des Körpergewichts nur bedingt geeignet, da nicht zwischen Muskel- und Fettmasse unterschieden werden kann. Bezüglich der Einschätzung gesundheitlicher Risiken spielt das abdominale Fett und damit der Bauchumfang eines Patienten eine große Rolle⁶⁴. Es wurde gezeigt, dass das Verhältnis zwischen Bauchumfang und Körpergröße („Waist-to-height-ratio“, WHtR) am besten zur Bewertung kardiovaskulärer Risiken geeignet ist, gefolgt von der Messung des Bauchumfangs an sich und der Bestimmung des Verhältnisses zwischen Bauch- und Hüftumfang⁶⁴.

Auch die Aussagekraft der Variable „Alkoholkonsum“ muss kritisch hinterfragt werden. Auffällig war, dass der Alkoholkonsum bei den Teilnehmern des AHF-Registers deutlich über dem der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Patienten lag (vgl. Tabelle 10). Dies kann zum Einen auf regionale Unterschiede zurückzuführen sein, da insbesondere der Weinkonsum in der Region um Würzburg verhältnismäßig hoch ist. Zum Anderen legt jeder Patient den Begriff „Alkoholkonsum“ individuell aus, so dass diese nicht objektiv beurteilbare Variable nur in beschränktem Maße als Prädiktor für die Prognose eines Patienten fungieren sollte.

4.3.4 Definition der Endpunkte

Ziel der Untersuchung war der Vergleich der Prognose von HFpEF-Patienten hinsichtlich Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate. Hierfür wurden die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund“, „Tod aufgrund von Herzinsuffizienz“, „plötzlicher Herztod“ und „Tod (jede Ursache)“ definiert (vgl. Kapitel 2.3.3). Die Definition einer Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund wurde im Studienprotokoll von I-PRESERVE definiert als Krankenhausaufenthalt, dessen primäre Ursache eine „Verschlechterung der Herzinsuffizienz, instabile Angina, Myokardinfarkt, ventrikuläre Arrhythmie, atriale Arrhythmie oder Schlaganfall“⁴⁸ darstellte. Im CRF-Bogen des AHF-Registers findet man eine Auswahl an Ereignissen, die als Ursache für diese

Hospitalisierung angekreuzt werden können, diese Auswahl unterscheidet sich allerdings von den im Studienprotokoll von I-PRESERVE angegebenen Gründen für eine Hospitalisierung (vgl. Kapitel 2.3.3). Außerdem ist fraglich, wie eine „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“, wie sie im Studienprotokoll von I-PRESERVE als Ursache für eine Hospitalisierung angegeben wurde⁴⁸, definiert ist. Dies könnte zum einen, wie im AHF-Register, anhand der LVEF beurteilt werden, allerdings gibt es keine konkrete Definition, ob eine „Verschlechterung der Ejektionsfraktion“ schon bei einer Differenz von 5% im Vergleich zum Messwert der letzten Untersuchung oder erst ab einer Differenz von beispielsweise 15% vorliegt. Zum anderen könnte eine „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ neben der LVEF auch anhand einer beispielsweise höheren NYHA-Klasse im Vergleich zur Voruntersuchung definiert werden. Insgesamt ist der Endpunkt „Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund“ also sehr subjektiv auszulegen und auch von der individuellen Beurteilung des behandelnden Arztes abhängig.

Des Weiteren ist bei der Definition des zweiten Endpunkts der Untersuchung „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zu unterscheiden, ob die Hospitalisierung tatsächlich auf die HFpEF zurückzuführen ist, oder auf die bei dieser Krankheit zahlreich auftretenden Komorbiditäten, deren Symptome oftmals nur schwer von denen der Herzinsuffizienz zu unterscheiden sind. Dasselbe gilt für den Endpunkt „Tod aufgrund von Herzinsuffizienz“. Auch hier ist die Definition des Endpunkts von der subjektiven Beurteilung des Arztes abhängig.

4.3.5 Fallzahl des AHF-Registers

Mit 494 bzw. 297 Patienten mit HFpEF war die Fallzahl des AHF-Registers im Vergleich zur I-PRESERVE-Studie mit 4113 Probanden²¹ und der CHARM-Preserved-Population mit 3023 Patienten⁴⁴ sehr gering. Aus dieser niedrigen Fallzahl resultierten Phänogruppen mit teilweise weniger als 10 Patienten. Daraus signifikante Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Rehospitalisierungsrate zu ziehen, ist nicht möglich. Daher kann man an den Ergebnissen aus den Auswertungen der Phänogruppen der AHF-Population zwar durchaus einen Trend bezüglich der Prognosen dieser Phänogruppen ableiten, diesen aber zumindest für die Klassen mit einer sehr kleinen Patientenzahl statistisch nicht validieren. Auch der Untersuchungszeitraum war mit zwölf bzw. sechs Monaten relativ kurz.

4.3.6 Limitationen der poLCA von Kao et al.

Über 60 Patienten wurden bei Übertragung der poLCA der Vergleichspublikation auf das AHF-Register bei Einteilung nach Baseline-Daten einer anderen Klasse zugeordnet als bei Einteilung nach den Daten, die am Tag des 6-Monats-FUPs erhoben wurden. Dies war auf die Änderung einer oder mehrerer Variablen zurückzuführen, die letztendlich dazu führten, dass die Zuordnung eines Patienten zu einer anderen Klasse wahrscheinlicher wurde. Problematisch ist dies allerdings bei den Variablen, deren Vorliegen nicht nur mit „ja“ oder „nein“ angegeben wird, sondern die in der Publikation von Kao et al. in Wertebereiche eingeteilt wurden. Konkret sind dies das Alter, der BMI, die eGFR und der Hämatokrit (vgl. Tabelle 1). Im Folgenden wird die Problematik anhand eines beispielhaften Patienten erläutert, bei dem sich bei der FUP6-Untersuchung im Vergleich zur Untersuchung bei Indexhospitalisierung lediglich die Nierenfunktion geändert hat. Hatte dieser Patient am Tag der Aufnahme in das AHF-Register eine eGFR von 61 ml/min/1,73 m², fiel er bei der Zuteilung zu einer Klasse in den Wertebereich 60-90 ml/min/1,73 m². Verschlechterte sich die eGFR bei der FUP-Untersuchung nach 6 Monaten nur minimal auf 59 ml/min/1,73 m², so fiel dieser Patient bei erneuter Zuteilung zu einer Klasse nach der poLCA von Kao et al. bezüglich der Nierenfunktion in den Wertebereich 30-60 ml/min/1,73 m². Bei einigen Patienten in der vorliegenden Arbeit hat diese Änderung des Wertebereichs, in den die eGFR des Patienten fiel, trotz Gleichbleiben aller anderen Variablen zu einer Änderung der Klasse geführt. Würde sich bei dem beispielhaften Patienten die eGFR allerdings von 61 ml/min/1,73 m² am Tag der Indexhospitalisierung auf 89 ml/min/1,73 m² am Tag des FUP6 verbessern, würde die eGFR immer noch in den selben Wertebereich 60-90 ml/min/1,73 m² fallen. Obwohl diese Veränderung der Nierenfunktion sehr viel größer ist als die Verschlechterung um 2 ml/min/1,73 m² aus ersterem Beispiel, würde dieser Patient also bei Gleichbleiben aller anderen Komorbiditäten bei der FUP6-Einteilung derselben PhänoGruppe zugeordnet werden, der er auch bei der BL-Einteilung zugeteilt wurde.

Eine Änderung der Klasse ist also schon durch eine eigentlich vernachlässigbare Veränderung des BMIs, der eGFR und des Hämatokrits möglich, wohingegen eine relativ große Verbesserung oder Verschlechterung dieser Werte häufig keine Auswirkung zeigt, solange die Schwellenwerte für die jeweilige Variable nicht überschritten werden. Diese Problematik zeigt, dass die poLCA von Kao et al. zwar eine gute Grundlage darstellt, die Prognose eines

Patienten grob abzuschätzen, es aber durchaus einige Limitationen gibt, die bei Anwendung dieser Einteilung der Patienten nicht außer Acht gelassen werden sollten.

5 Zusammenfassung

Das Profil der Komorbiditäten bei Patienten mit HFpEF zeigte in vorangegangenen Studien einen bedeutsamen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose. Kao et al. untersuchten im Jahre 2015 den Einfluss von 11 Variablen (Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzklappenerkrankung, Alkoholkonsum, Hämatokrit, eGFR) auf Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate von Patienten mit HFpEF (LVEF \geq 45%). Hierfür wurden Patienten der I-PRESERVE- und CHARM-Preserved-Studienpopulation mittels poLCA in sechs Phänogruppen unterteilt und deren Prognose hinsichtlich der Endpunkte „Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache oder Tod“ (erster kombinierter Endpunkt) bzw. „Hospitalisierung oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz/plötzlicher Tod“ (zweiter kombinierter Endpunkt) untersucht. Es konnten signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens dieser Endpunkte zwischen den sechs Phänogruppen festgestellt werden ($p < 0,001$)⁴³.

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, die Übertragbarkeit der sechs von Kao et al. publizierten Phänogruppen und die daraus resultierenden Schlussfolgerungen für den Krankheitsverlauf von HFpEF-Patienten am zeitgenössischen Kollektiv des AHF-Registers Würzburg zu überprüfen, das keine Trial-spezifischen Selektionskriterien aufwies. Die poLCA der Vergleichspublikation wurde auf die realitätsgetreuere Studienpopulation des AHF-Registers angewandt und die Ergebnisse mit denen von Kao et al. verglichen. Des Weiteren wurde eine eigenständige poLCA für die Klasseneinteilung der Patienten des AHF-Registers erstellt, um die daraus resultierenden Phänogruppen und Komorbiditätenprofile wiederum mit den Ergebnissen der poLCA von Kao et al. zu vergleichen. Um den Einfluss der prognostisch und diagnostisch relevanten Variable NT-proBNP zu prüfen, wurde außerdem eine poLCA erstellt, die abgesehen von den für die übrigen Untersuchungen einbezogenen Komorbiditäten auch die Information über das natriuretische Peptid enthielt. Zwei kombinierte Endpunkte waren definiert, wobei auch die jeweiligen Komponenten betrachtet wurden: 1) Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung; 2) Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.

Der finale Datensatz der hier vorgelegten Auswertung bestand aus 494 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren und einem Frauenanteil von 55%. Die mittlere LVEF lag bei 58%. In die Analyse basierend auf den Daten der 6-Monats-Follow-Up Untersuchung

konnten 297 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren und einem Frauenanteil von 59% einbezogen werden. Beim Vergleich der Charakteristika der Studienkollektive von I-PRESERVE und CHARM-Preserved mit denen des AHF-Registers zeigte sich zwar eine gewisse Vergleichbarkeit hinsichtlich der Häufigkeit des Vorliegens der 11 betrachteten Komorbiditäten, allerdings war die Prävalenz von Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankung und Diabetes mellitus im AHF-Register ebenso wie der Alkoholkonsum deutlich höher, sowie die Nierenfunktion geringer.

Die durch Übertragung der poLCA der Vergleichspublikation auf das AHF-Register den sechs Phänogruppen prozentuale Anzahl zugeordneter Patienten (bezogen auf die Gesamtfallzahl der jeweiligen Studienpopulationen) wies im Vergleich zu I-PRESERVE und CHARM-Preserved deutliche Unterschiede auf. Überdies wiesen die Klassen, die sich aus der Zuteilung der Patienten des AHF-Registers ergaben, untereinander ebenfalls große Unterschiede hinsichtlich der Anzahl zugeordneter Patienten auf. So ergab sich sowohl eine Klasse mit über 200, als auch eine Klasse mit unter 10 Patienten. Die Aufteilung der Patienten der I-PRESERVE und CHARM-Preserved-Studienpopulation hatte hinsichtlich der Gruppengröße ein weitaus homogeneres Bild gezeigt.

Bezüglich der Komorbiditätenprofile innerhalb der einzelnen Phänogruppen konnte eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den I-PRESERVE-/CHARM-Preserved-Gruppen und denen des AHF-Registers nachgewiesen werden, auch wenn sich im relativen Vorkommen einiger Komorbiditäten je Klasse Abweichungen zeigten.

Die Häufigkeit des Auftretens der präspezifizierten Endpunkte je Phänogruppe (Erster kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache; Zweiter kombinierter Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) zeigte zwischen dem AHF-Register und der Vergleichspublikation deutliche Unterschiede. Insgesamt lag die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, im Beobachtungszeitraum ein Ereignis zu erleiden, im AHF-Register höher als bei Kao et al. (für den ersten kombinierten Endpunkt 1,2 mal höher; für den zweiten kombinierten Endpunkt 1,5 mal höher). Der Vergleich der Häufigkeit des Auftretens eines Endpunkts zwischen den Klassen zeigte jedoch eine gute Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Kao et al. Nur eine Phänogruppe zeigte im AHF-Register eine deutlich bessere Prognose als die entsprechende Gruppe der Vergleichspublikation. Die Auswertungen zum 6-Monat-Follow-up Zeitpunkt zeigten hinsichtlich der Ereignishäufigkeiten je Klasse eine bessere Übereinstimmung mit den

Ergebnissen von Kao et al. als Analysen, die sich auf die Baseline-Daten bezog. Dies stützt die These, dass die poLCA von Kao et al. sich für ein stabileres Herzinsuffizienz-Kollektiv eignet, nicht aber für ein (instabileres) AHF-Kollektiv.

Mit den 11 Variablen der Vergleichspublikation wurde zusätzlich eine eigenständige poLCA an den Studienteilnehmern des AHF-Registers mit einer LVEF $\geq 45\%$ abgeleitet. Diese Analyse lieferte neben einer homogeneren Gruppeneinteilung hinsichtlich der Prognose eines Patienten und Unterschieden in den Überlebensraten der einzelnen Klassen insgesamt mehr signifikante Ergebnisse als dies bei Übertragung der poLCA von Kao et al. der Fall war. Ebenso verhielt es sich, nachdem NT-proBNP als zwölfte Variable in die Untersuchung inkludiert worden war. Sowohl bei Replikation der poLCA der Vergleichspublikation als auch in der eigenständig durchgeführten poLCA zeigten die Klassen mit der schlechtesten Prognose eine hohe Prävalenz von Vorhofflimmern und eine schlechte Nierenfunktion, außerdem einen niedrigen Hämatokrit.

Limitationen der hier vorgelegten Untersuchung bestanden vor allem in der relativ geringen Anzahl von Fällen, die aus dem AHF-Register für diese Auswertung gewonnen werden konnten. Außerdem konnte keine exakte Übereinstimmung in der Definition aller Variablen und vor allem in der Definition der Endpunkte zwischen der Vergleichspublikation und der vorliegenden Arbeit gewährleistet werden.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die poLCA von Kao et al. durchaus auf naturalistische Populationen übertragen werden kann und sich näherungsweise auch dafür eignet, die Prognose von HFpEF-Patienten mit unterschiedlichen Komorbiditäten abzuschätzen. Statistisch verlässlichere Ergebnisse wurden allerdings durch eine für das Studienkollektiv eigens erstellte poLCA erzielt. Dies ist u. a. vermutlich darauf zurückzuführen, dass die poLCA von Kao et al. an Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz abgeleitet wurde und sich nur eingeschränkt für Patienten eignet, die eine kardiale Dekompensation akut oder innerhalb der letzten 6 Monate erlitten haben. Allerdings sollte abgewogen werden, ob nicht noch andere den Krankheitsverlauf beeinflussende Variablen in die poLCA mit aufgenommen werden sollten, um diese noch präziser zu machen, wie z. B. kardiale Biomarker. Weiterhin wäre zu klären, ob die Ergebnisse der Studie von Kao et al. auch für die neue Klassifikation von HFpEF (EF $\geq 50\%$) repliziert werden können.

Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

1. Piper W. Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer 2007.
2. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021.
3. Störk S, Handrock R, Jacob J, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-922.
4. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(16):269-275.
5. Lala A, Desai AS. The role of coronary artery disease in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):353-365.
6. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-237.
7. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83(5):596-602.
8. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, et al. [The German National Disease Management Guideline "Chronic Heart Failure"]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(5):219-227.
9. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation.* 2005;112(25):3958-3968.
10. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-392.
11. Adrian L, Werner C, Laufs U. [ESC Guidelines 2016 - Heart Failure]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(15):1123-1127.
12. Iliesiu AM, Hodoroagea AS. Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:67-87.
13. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-259.
14. Lyle MA, Brozovich FV. HFpEF, a Disease of the Vasculature: A Closer Look at the Other Half. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(9):1305-1314.
15. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954-1960.

16. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(7):501.
17. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(9):755-764.
18. Tromp J, Shen L, Jhund PS, et al. Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(5):601-612.
19. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med.* 2016;65(2):25-32.
20. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3859-3868c.
21. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-2467.
22. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-709.
23. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:89-100.
24. Zhang J, Begley A, Jackson R, et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(2):119-132.
25. Velavan P, Huan Loh P, Clark A, et al. The cholesterol paradox in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2007;13(6):336-341.
26. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578.
27. Kaur G, Jones M, Howes L, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between all-cause mortality and statin therapy in patients with preserved ejection fraction heart failure (HFpEF). *Int J Cardiol.* 2023;372:63-70.
28. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250-3257.
29. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):676-683.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-781.

31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
32. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-141.
33. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, et al. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):967-976.
34. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-1315.
35. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-827.
36. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498-1506.
37. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101(23):1881-1888.
38. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1770-1780.
39. Hellenkamp K, von Haehling S. [The relevance of biomarkers in acute heart failure]. *Internist (Berl)*. 2019;60(6):587-596.
40. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(7):286-289.
41. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-2436.
42. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601.
43. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):925-935.
44. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.

45. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
46. Graham JW, Collins LM, Wugalter SE, et al. Modeling transitions in latent stage-sequential processes: a substance use prevention example. *J Consult Clin Psychol.* 1991;59(1):48-57.
47. Weller B, Bowen N, Faubert S. Latent Class Analysis: A Guide to Best Practice. *Journal of Black Psychology.* 2020;46.
48. Carson P, Massie BM, McKelvie R, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail.* 2005;11(8):576-585.
49. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2832-2836.
50. Baum H. Hämatokrit. In Gressner AM, Arndt T, (Eds). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2019:1043-1044.
51. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-279.
52. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-184.
53. Dorner T, Rieder A. Das Adipositasparadoxon oder Reverse Epidemiologie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR.* 2010;135:413-418.
54. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1130-1143.
55. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2817-2827.
56. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(10):1111-1120.
57. Aldaas OM, Malladi CL, Hsu JC. Atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2020.
58. Unger ED, Dubin RF, Deo R, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):103-112.

59. Gupta K, Kalra R, Rajapreyar I, et al. Anemia, Mortality, and Hospitalizations in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol.* 2020.
60. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, et al. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels.* 2018;33(9):997-1007.
61. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-1413.
62. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020.
63. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e411-e422.
64. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1777-1785.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienfluss der Patienten.....	12
Abb. 2: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (Baseline-Einteilung)	24
Abb. 3: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (FUP6-Einteilung)	29
Abb. 4: Größe der Klassen im Vergleich zwischen den Studienpopulationen ⁴³	32
Abb. 5: Vergleich der 12-Monats-Überlebensraten (Baseline-Einteilung)	37
Abb. 6: Vergleich der 6-Monats-Überlebensraten (FUP6-Einteilung)	38
Abb. 7: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (eigenständig abgeleitete poLCA)	44
Abb. 8: Ereignisfreie Überlebenszeit nach Klasse (eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP).....	50

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kategorisierung der Variablen Alter, BMI, Hämatokrit, eGFR ⁴³	13
Tab. 2: Definition der Endpunkte der Untersuchung.....	14
Tab. 3: Herzinsuffizienz-spezifische Charakteristika der Patienten des AHF-Registers	20
Tab. 4: Zusammensetzung des AHF-Patientenkollektivs mit erhaltener LVEF (Baseline-Einteilung).....	21
Tab. 5: Charakteristische Merkmale der Komorbiditätenprofile der Klassen nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (Baseline-Einteilung).....	21
Tab. 6: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Phänogruppen (Baseline-Einteilung).....	22
Tab. 7: Zusammensetzung des AHF-Patientenkollektivs mit erhaltener LVEF (FUP6-Einteilung).....	25
Tab. 8: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (FUP6-Einteilung).....	27
Tab. 9: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Subgruppen: FUP6-Einteilung.....	27
Tab. 10: Charakteristika der Studienpopulationen.....	30
Tab. 11: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (Baseline-Einteilung).....	33
Tab. 12: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers nach Übertragung der poLCA von Kao et al. auf das AHF-Register (FUP6-Einteilung).....	34
Tab. 13: Komorbiditätenprofile der Klassen der I-PRESERVE und CHARM-Preserved-Population ⁴³	34
Tab. 14: Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts innerhalb der zwölf Beobachtungsmonate, absteigend sortiert nach Phänogruppe (Baseline-Einteilung).....	36
Tab. 15: Häufigkeit des Auftretens des ersten und zweiten Endpunkts innerhalb der ersten sechs Beobachtungsmonate, absteigend sortiert nach Phänogruppe (FUP6-Einteilung).....	38
Tab. 16: Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Prognose (Hazard Ratios, altersadjustiert) bezogen auf das Auftreten des ersten kombinierten Endpunkts...	40
Tab. 17: Klasseneinteilung der Patienten des AHF-Registers mit erhaltener LVEF (eigenständig abgeleitete poLCA).....	42

Tab. 18: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers (eigenständig abgeleitete poLCA)	43
Tab. 19: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Phänogruppen (eigenständig abgeleitete poLCA)	45
Tab. 20: Klasseneinteilung der Patienten des AHF-Registers mit erhaltener LVEF (eigenständig abgeleitete poCLA mit NT-proBNP).....	48
Tab. 21: Komorbiditätenprofile der Klassen des AHF-Registers (eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP).....	49
Tab. 22: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte nach Subgruppen (eigenständig abgeleitete poLCA mit NT-proBNP).....	51