

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Longitudinale Veränderungen der kardialen Funktion und Struktur
nach akuter kardialer Dekompensation aufgrund systolischer Herzinsuffizienz:**

**Prognostische Bedeutung, Prädiktoren und
assoziierte laborchemische und echokardiographische Veränderungen
einer Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion**

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Judith Albert

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2019

Referentin: Prof. Dr. med. C. E. Angermann

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Buck

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

EINLEITUNG.....	1
1.1 HERZINSUFFIZIENZ	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.1.2 DEFINITION	2
1.1.3 LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION.....	2
1.1.4 ZEITLICHER VERLAUF	4
1.1.5 ÄTIOLOGIE.....	5
1.1.6 KLINISCHE PRÄSENTATION.....	6
1.1.7 DIAGNOSTIK	7
1.1.8 THERAPIE	9
1.1.9 BIOMARKER.....	11
1.1.10 PROGNOSE	12
1.2 REMODELING UND REVERSES REMODELING	14
1.2.1 KARDIALES REMODELING	14
1.2.2 REVERSES REMODELING, REMISSION UND RECOVERY	15
1.3 FRAGESTELLUNG	18
METHODEN	19
2.1 STUDIE DES INTERDISZIPLINÄREN NETZWERKS HERZINSUFFIZIENZ	19
2.1.1 STUDIENDESIGN	19
2.1.2 ETHIK UND DATENSCHUTZRECHTLICHE ASPEKTE	19
2.1.3 STUDIENINTERVENTION	20
2.1.4 STUDIENVISITEN	20
2.1.5 ENDPUNKTE.....	21
2.1.6 BIOMARKER ANALYSE.....	21
2.1.7 ECHOKARDIOGRAPHIE	22
2.1.8 EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE VORLIEGENDE SUBSTUDIE	23
2.1.9 KLASSIFIKATION DER SUBGRUPPEN	23
2.2 DATENANALYSE UND STATISTISCHE METHODEN	24
ERGEBNISSE.....	26
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	26
3.1.1 STUDIENKOHORTE UND SUBGRUPPEN GEMÄß LINKSVENTRIKULÄRER EJEKTIONSFRAKTION	26
3.1.2 NICHT EINGESCHLOSSENE PATIENTEN.....	28
3.2 BASELINE CHARAKTERISTIKA	29
3.2.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN, HERZINSUFFIZIENZCHARAKTERISTIKA UND KOMORBIDITÄTEN.....	29
3.2.2 KLINISCHE UNTERSUCHUNG	29
3.2.3 LABORCHEMISCHE BIOMARKER.....	29
3.2.4 ECHOKARDIOGRAPHIE	30

3.3	VERÄNDERUNGEN INNERHALB VON SECHS MONATEN NACH AKUTER KARDIALER DEKOMPENSATION.....	37
3.3.1	KLINISCHE UNTERSUCHUNG	37
3.3.2	LABORCHEMISCHE BIOMARKER	38
3.3.3	ECHOKARDIOGRAPHIE	42
3.4	PRÄDIKTOREN EINER VERBESSERUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION	44
3.5	PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON VERÄNDERUNGEN DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION	46
3.5.1	MORTALITÄT	46
3.5.2	REHOSPITALISIERUNG	48
3.5.3	SYMPTOMSCHWERE UND LEBENSQUALITÄT.....	51
3.6	LANGZEITVERLAUF	52
DISKUSSION.....		58
4.1	VERBESSERUNG DER SYSTOLISCHEN FUNKTION NACH AKUTER KARDIALER DEKOMPENSATION	59
4.2	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	61
4.3	BEGLEITENDE VERÄNDERUNGEN	62
4.3.1	LABORCHEMISCHE BIOMARKER	62
4.3.2	ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER	64
4.4	PRÄDIKTOREN EINER VERBESSERUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION	67
4.5	PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON VERÄNDERUNGEN DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION	69
4.5.1	MORTALITÄT	69
4.5.2	REHOSPITALISIERUNG	69
4.6	LANGZEITVERLAUF	71
4.7	KLINISCHE BEDEUTUNG UND AUSBLICK	73
4.8	LIMITATIONEN	74
ZUSAMMENFASSUNG.....		75
VERZEICHNISSE.....		77
LITERATURVERZEICHNIS.....		77
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....		84
TABELLENVERZEICHNIS.....		86

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin- Inhibitor
A-Welle	spät - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe
BL	Baseline
BMI	Body mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
cTnl	kardiales Troponin I
e'	früh-diastolische Gewebedopplermessung am lateralen Mitralanulus
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß der MDRD-Formel
EHFS II	EuroHeart Survey II
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESC-HF-LT	ESC Heart Failure Long-Term Registry
E-Welle	früh - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe
FCS	Fully Conditional Specification
FINN-AKVA	Finnish Acute Heart Failure Study
FUP	Follow-up Untersuchung
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
HFmrecEF	Herzinsuffizienz mit mid-range recovered linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mid-range linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFneEF	Herzinsuffizienz mit normalisierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrecEF	Herzinsuffizienz mit erholteter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
HNC	HeartNetCare-HF™
HR	Hazard Ratio
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	Kardioverter-Defibrillator
IL-6	Interleukin 6
IMPROVE-HF	Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting
INH	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
IN-HF	Italian Network on Heart Failure
IVSd	Dicke des Interventrikular-Septums end-diastolisch
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LAESD	linksatrialer end-systolischer Durchmesser
log	Logarithmus
LSD	Least significant difference
LVAD	left ventricular assist device
LVEDD	linksventrikulärer end-diastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer end-systolischer Diameter
LVPWd	Dicke der linksventrikulären Hinterwand end-diastolisch
MAB	mittlerer arterieller Blutdruck
MAGGIC	Meta-Analyse der Global Group in Chronic Heart Failure
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRA	Mineralokortikoid Rezeptor-Antagonist
MR-proANP	mittregionales proatriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminaler Anteil des pro B-Typ natriuretischen Peptid
NYHA	New York Heart Association (Score für die Herzinsuffizienz)
PARADIGM	Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial
PHQ9	Patient Health Questionnaire-9

PROTECT	ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Study
SD	Standardabweichung
SF36	36-Item Short Form Survey
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the I ₁ inhibitor ivabradine Trial
TK-Gradient	Gradient über der Trikuspidaklappe
UC	Standardversorgung (Usual care)
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trail

Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und verursacht durch stetig steigende Zahlen an stationären Krankenhausaufenthalten ein zunehmendes gesundheitsökonomisches Problem. Nach Daten des statistischen Bundesamtes in Deutschland für das Jahr 2016 war die Herzinsuffizienz mit 455.680 Fällen der häufigste Grund für eine Hospitalisierung. Damit hat sich die absolute Zahl seit dem Jahr 2000, in dem es 239.694 Fälle waren, nahezu verdoppelt. Trotz neuer Therapien und Behandlungskonzepte sind Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems neben einer hohen Morbidität weiterhin mit einer hohen Mortalität verbunden. In der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes Deutschland befinden sich Herz-Kreislaufkrankungen auf Platz eins, noch vor malignen Neoplasien. Nach chronisch ischämischen Herzkrankheiten und dem akuten Myokardinfarkt steht die Herzinsuffizienz an dritter Stelle der zehn häufigsten Todesursachen im Jahr 2015 (siehe Abbildung 1).

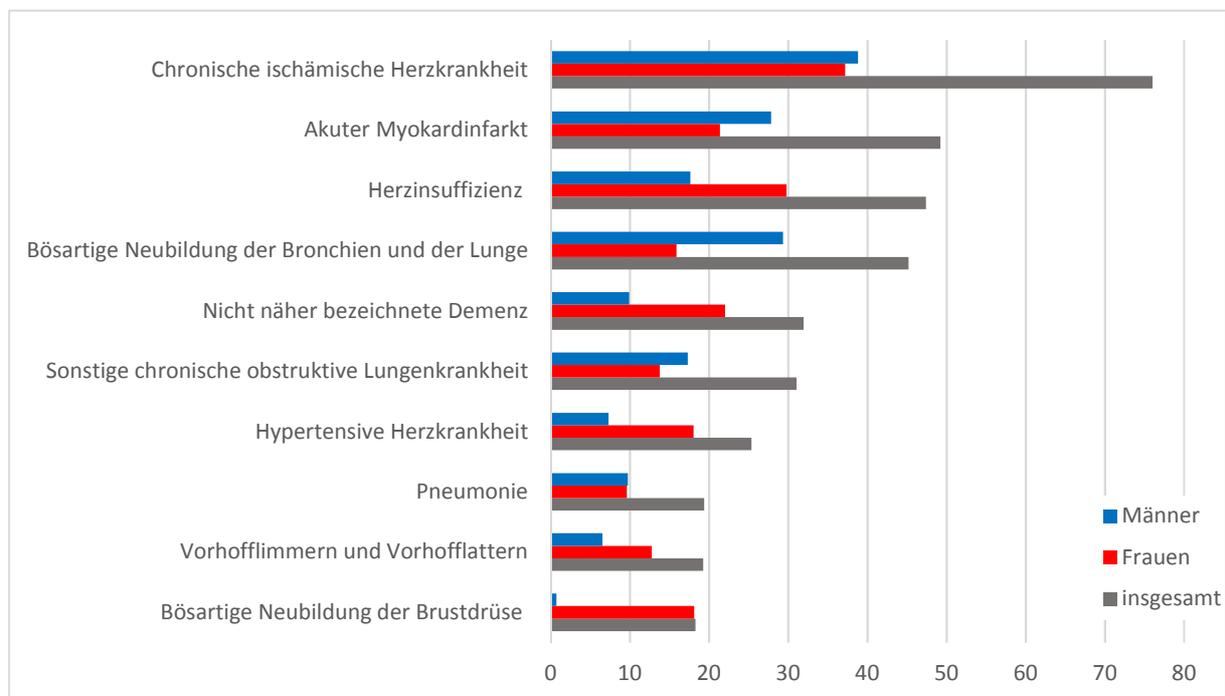


Abbildung 1: Häufigste Todesursachen im Jahr 2015

Zahlen gemäß statistischem Bundesamtes Deutschland [1], absolute Zahlen in Tausend.

Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz variiert je nach Lebensalter und wurde bisher für die westliche Welt mit durchschnittlich 1-2% angegeben. Im Alter von 45-55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind es bereits 2-5% und bei über 80-Jährigen mehr als 10% [2-4]. In Deutschland liegt die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz aktuellen Daten von über 3 Millionen Patienten zufolge bei 3,96%. Die jährliche Inzidenz beträgt 665 neue Fälle pro 100.000 Patienten und ist für Männer und Frauen gleich [5]. Wird nicht nur die symptomatische, sondern auch die asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion berücksichtigt, steigt die Prävalenz der systolischen Dysfunktion auf 5-6% an [4, 6]. Zukünftig wird die Prävalenz allerdings nicht nur vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung, sondern auch durch medizinischen Fortschritt in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen weiter zunehmen und dadurch zu einer enormen Belastung des Gesundheitssystems führen.

1.1.2 Definition

Pathophysiologisch liegt der Herzinsuffizienz das Unvermögen des Herzens zugrunde, das benötigte Herzzeitvolumen zur Versorgung des Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen, bei normalen enddiastolischen Ventrikeldrücken, zu fördern. Aus klinischer Sicht handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um ein Syndrom, das sich mit typischen klinischen Zeichen und Symptomen (Leistungsminderung, Fatigue, Dyspnoe, pulmonale Stauung und periphere Ödeme) manifestiert und welchem unterschiedliche strukturelle oder funktionelle kardiale Erkrankungen zugrunde liegen können [7].

1.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine übliche Methode zur Klassifikation der Herzinsuffizienz basiert auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Sie gibt durch das Verhältnis zwischen Schlagvolumen und enddiastolischem Ventrikelvolumen die Auswurffraktion des linken Ventrikels an. Traditionell wurde zwischen Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF unterschieden. Diese Einteilung war allerdings weitgehend arbiträr und basierte nicht auf einem allgemeinen Konsens bezüglich eindeutig definierter, gültiger LVEF - Grenzwerte. Die meisten klinischen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF, schlossen Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ ein. Der Grenzwert für Patienten mit erhaltener LVEF lag bei $>40-50\%$ [8]. Patienten

mit einer LVEF zwischen 40% und 50% stellten somit häufig einen Graubereich dar [9]. Die aktuelle Leitlinie zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 definierte aus diesem Grund eine neue dritte Subgruppe, sodass nun die folgenden Gruppen unterschieden werden:

Patienten mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF, Heart Failure with reduced LVEF), Patienten mit einer leicht eingeschränkten LVEF zwischen 41 und 49% (HFmrEF, Heart Failure with mid-range LVEF) und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer erhaltenen LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF, Heart Failure with preserved LVEF) [7].

Obwohl die Klassifizierung der Patienten mit Herzinsuffizienz anhand der LVEF wiederholt kontrovers diskutiert wurde [10-12], ist diese Einteilung dennoch von Bedeutung, da Unterschiede in der Demographie, der zugrundeliegenden Ätiologie, dem Auftreten von Komorbiditäten, sowie Therapieansprechen und Prognose existieren [7].

Epidemiologische Studie konnten zeigen, dass HFpEF Patienten häufig eine arterielle Hypertonie als zugrundeliegende Ursache der Herzinsuffizienz hatten, sowie durchschnittlich älter und überwiegend weiblich waren. Bei HFrEF Patienten hingegen zählten ischämische Herzerkrankungen zu den häufigsten Ursachen und der männliche Anteil war größer [13-16]. Zur Erklärung dieser demographischen Unterschiede zwischen HFrEF und HFpEF tragen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Herzinsuffizienz Ätiologie und der Lebenserwartung bei. Frauen entwickeln häufiger auf Grundlage einer arteriellen Hypertonie eine Herzinsuffizienz [17], wohingegen die Herzinsuffizienz bei Männern häufiger durch ischämische Herzerkrankungen verursacht wird. Die insgesamt niedrigere Inzidenz und spätere Manifestation arteriosklerotischer Veränderungen und koronarer Herzerkrankungen bei Frauen hängt möglicherweise auch mit der hormonellen Protektion vor der Menopause zusammen [18-20]. Zudem haben Frauen eine durchschnittlich längere Lebenserwartung im Vergleich zu Männern, was zu einem höheren Durchschnittsalter unter HFpEF Patienten führt. Owan et al. berichteten weiterhin eine vorteilhaftere Prognose für Patienten mit HFpEF gegenüber HFrEF (Hazard ratio (HR) 0,96; $p=0,01$) [15]. Ergebnisse aus einer Meta-Analyse der Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) konnten ebenfalls eine niedrigere Mortalitätsrate für Patienten mit HFpEF im Vergleich zu HFrEF bestätigen [14].

Von Bedeutung ist zudem, dass die meisten Pharmakotherapiestudien Patienten anhand der LVEF selektierten und eine signifikante Reduktion von Mortalität und Morbidität bisher nur für HFrEF Patienten gezeigt werden konnte [21].

Patienten mit HFmrEF wurden anhand ihrer klinischen Charakteristika als Zwischengruppe beschrieben [22, 23]. Bezüglich Alter, Geschlecht, ischämischer Ätiologie und Therapieansprechen wiesen sie in mehreren Studien allerdings eine größere Ähnlichkeit zu HFrEF Patienten auf [23-25].

Hinsichtlich der Prognose für HFmrEF Patienten werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Im ESC Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und HFmrEF eine 1-Jahres-Mortalitätsraten von 7,6% beobachtet werden, die zwischen der von HFrEF (8,8%) und HFpEF (6,4%) Patienten lag [24]. Eine prospektive multizentrische Studie aus Neuseeland und Singapur hingegen ergab, dass HFmrEF und HFpEF Patienten ein niedrigeres Mortalitätsrisiko aufwiesen als HFrEF Patienten (HR 0,49, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,38–0,65, $p < 0,0001$ für HFpEF und HR 0,50, 95% KI 0,34–0,73, $p = 0,0004$ für HFmrEF) [26].

1.1.4 Zeitlicher Verlauf

Der Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz ist sehr variabel (siehe Abbildung 2). Häufig geht der symptomatischen Herzinsuffizienz eine Phase der asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion voraus. Populationsbasierte Studien berichten, dass 50% der Patienten mit systolischer Dysfunktion keine typischen Herzinsuffizienz-Symptome aufweisen [4, 6, 27]. In dieser Phase können primär präventive Strategien eine symptomatische Manifestation verhindern oder verzögern. Durch eine allmähliche Zunahme oder den plötzlichen Beginn typischer Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz kommt es zur ersten Episode einer akuten Herzinsuffizienz, die einer unverzüglichen medizinischen Versorgung bedarf und häufig zu notfallmäßigen Krankenhausaufenthalten führt [7]. Bereits das erste Akutereignis kann zum Tod führen, beispielsweise bei kardiogenem Schock oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen nach Myokardinfarkt. Erholt sich der Patient, wird der frühere Gesundheitszustand häufig nicht wieder erreicht. Die folgende Phase der chronischen Herzinsuffizienz stellt einen stabilen Zustand von unterschiedlich langer Dauer dar. Ziel ist es, durch optimale Medikation, Patientenschulungen und eine multidisziplinäre Betreuung den

Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Dennoch kommt es zu wiederholten Dekompensationen, die zu einer progredienten Funktionseinschränkung sowohl der kardialen Leistung, als auch multipler Organsysteme führen. Die zunehmende Schwere der Komorbiditäten und eine verminderte Regenerationsfähigkeit des Gesamtorganismus wirken sich ungünstig auf die Prognose aus und führen letztlich zum Tod [28].

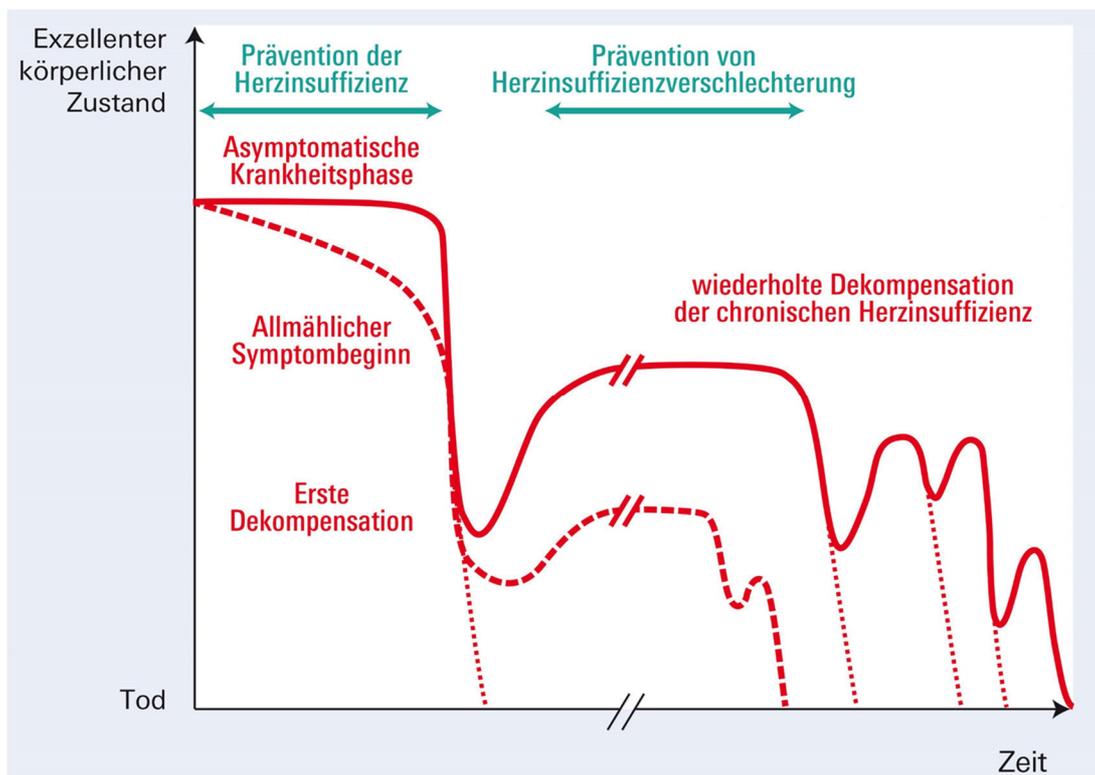


Abbildung 2: Krankheitsverläufe bei Herzinsuffizienz
Modifiziert nach [28].

1.1.5 Ätiologie

Die zugrundeliegenden Ursachen der Herzinsuffizienz sind vielfältig und umfassen sowohl kardiovaskuläre als auch extra-kardiale Erkrankungen. Zu den kardiovaskulären Ursachen zählen die koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, primäre Kardiomyopathien und Klappenvitien. Darüber hinaus können Infektionen, Toxine und endokrinologische Störungen zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen (siehe Abbildung 3). Häufig kommt es durch progrediente Verschlechterung einer bestehenden kardialen Grunderkrankung zu einer Episode akuter Dekompensation. Seltener verursacht eine schwere Akuterkrankung, wie ein

ausgedehnter Myokardinfarkt oder eine akute Myokarditis, ohne wesentliche Vorerkrankungen primär eine akute Herzinsuffizienz [29].

Auslöser einer Symptomverschlechterung können Arrhythmien, hypertensive Entgleisungen oder ein akutes Koronarsyndrom sein. Zu nicht-kardialen Auslösern zählen Infektionen, wie beispielsweise eine Endokarditis, Lungenerkrankung oder Veränderungen in Therapie und Lebensstil [30]. Das Vorliegen weiterer kardialer und nicht-kardialer Risikofaktoren und Komorbiditäten (zum Beispiel Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder pulmonale Erkrankungen) machen die Herzinsuffizienz oft zu einer Systemerkrankung und wirken sich damit ungünstig auf Verlauf und Prognose aus [28].

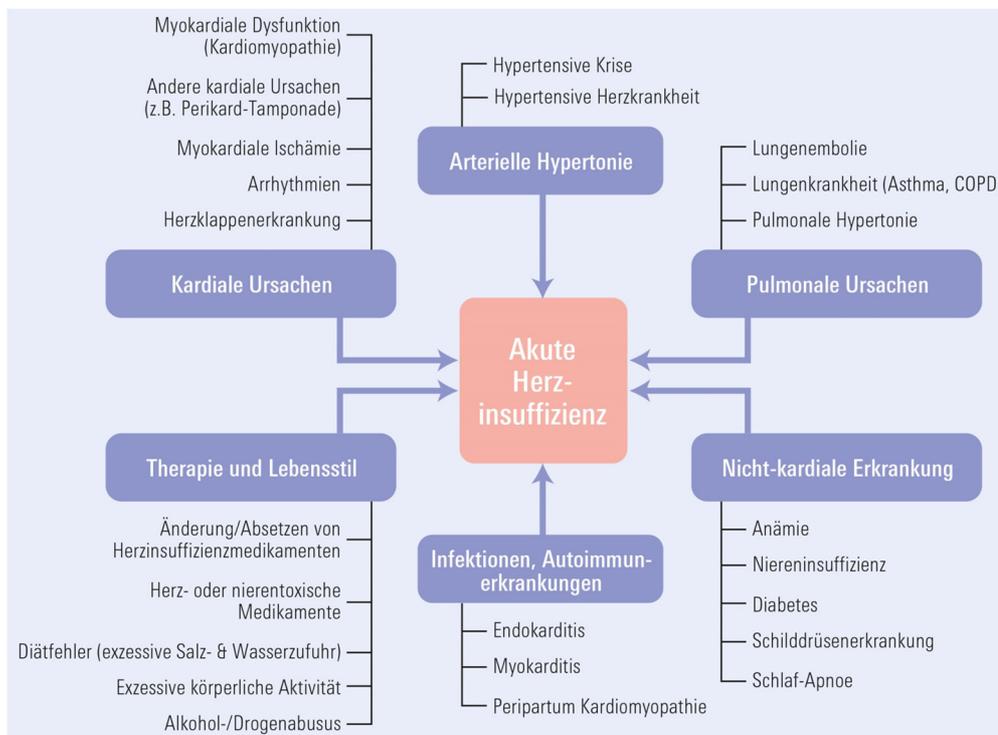


Abbildung 3: Wichtige Ursachen, Auslöser und Risikofaktoren der akuten Herzinsuffizienz [28]

COPD, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung.

1.1.6 Klinische Präsentation

Je nach Ursache und zeitlicher Entwicklung der Herzinsuffizienz präsentieren sich Patienten mit unterschiedlichen Symptomen. Im Rahmen eines Akutereignisses, wie beispielsweise einem akuten Koronarsyndrom, können anhaltende retrosternale Schmerzen, Dyspnoe und vegetative Begleitsymptome vorhanden sein. Handelt es sich um eine progrediente

Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz besteht das klinische Erscheinungsbild häufig aus Zeichen und Symptomen einer pulmonalen und/oder systemischen Kongestion. Im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz kann es zu einem pulmonalvenösen Rückstau des zirkulierenden Blutvolumens kommen, der sich mit Dyspnoe und pulmonalen Rasselgeräuschen äußert. Bei Rechtsherzinsuffizienz führt ein Rückstau in den Körperkreislauf häufig zu einer sichtbaren Halsvenenstauung und peripheren Ödemen. Je nach Ausprägungsgrad der Kongestion kann es zu einem Rückstau des Blutvolumens in extrakardiale Organe kommen, sodass sich beispielsweise eine Stauungsgastritis oder Stauungsleber, und damit eine Funktionseinschränkung oder Schädigung der betroffenen Organe, entwickeln. Weitere Symptome, wie Leistungsminderung, Schwächegefühl, Schwindel oder zerebrale Funktionsstörungen, können durch eine periphere Minderperfusion bedingt sein.

In großen nationalen Registern, wie dem Nationalen Register zur akuten Herzinsuffizienz in den Vereinigten Staaten von Amerika (Acute Decompensated Heart Failure National Registry, ADHERE) oder dem europäischen EuroHeart Survey II (EHFS II), sowie nationalen Registern aus Italien (Italian Network on Heart Failure, IN-HF) und Finnland (Finnish Acute Heart Failure Study, FINN-AKVA) [31-34], waren Dyspnoe, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme die am häufigsten berichteten Symptomen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.

1.1.7 Diagnostik

Eine präzise und zügige Diagnosestellung stellt häufig eine Herausforderung dar, da sich Patienten mit unspezifischen Symptomen vorstellen, deren Differentialdiagnose beziehungsweise ätiologische Zuordnung durch das Vorhandensein verschiedener Komorbiditäten erschwert wird.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollte deshalb eine gründliche Anamnese bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, dazu zählen unter anderen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie, sowie kardialer und nicht-kardialer Vorerkrankungen erfolgen. In der körperlichen Untersuchung ist besonders auf Zeichen einer pulmonalen oder systemischen Kongestion und Hinweise einer peripheren Minderperfusion zu achten. Weiterhin wird in der Leitlinie die Anfertigung eines Elektrokardiogramms zur Detektion relevanter Herzrhythmusstörungen und myokardialer

Ischämien empfohlen. Liegt mindestens ein pathologischer Befund oder Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz vor, sollte zur Diagnosesicherung eine Echokardiographie, sowie die Bestimmung der Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide erfolgen [7].

Die Echokardiographie spielt in der Diagnostik der Herzinsuffizienz eine bedeutende Rolle, da sie eine nicht-invasive, kostengünstige und schnell verfügbare Möglichkeit darstellt, die kardiale Struktur und Funktion, sowie hämodynamische Veränderungen zu beurteilen [35]. Neben der Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion und Ventrikelgeometrie, kann anhand verschiedener Doppler-Parameter die diastolische Funktion beurteilt und graduiert werden. Weiterhin können mittels Gewebedopplermessungen Wandbewegungen und deren Geschwindigkeit analysiert werden. Durch das Verhältnis aus maximaler früh-diastolischer Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe und maximaler Geschwindigkeit der früh-diastolischen Wandbewegung am Mitralanulus kann eine nicht-invasive Bestimmung linksventrikulärer Füllungsdrücke erfolgen. In Verbindung mit der Messung natriuretischer Peptide gelingt so eine gute Abschätzung erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke [36, 37]. Die Echokardiographie kann zudem wichtige Informationen und Hinweise auf die zugrundeliegende Ätiologie der Herzinsuffizienz geben und beeinflusst entscheidend die Wahl der Therapie. Neben der diagnostischen Bedeutung hat die Echokardiographie, sowohl in der klinischen Praxis, als auch in klinischen Studien, in der Evaluation des therapeutischen Erfolgs auf die kardiale Morphologie und Funktion im Krankheitsverlauf Relevanz [38-40]. Aus bereits genannten Gründen der guten Verfügbarkeit und Nicht-Invasivität ist die Echokardiographie deshalb auch Methode der Wahl zur Follow-up Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Zahlreiche Studien und Ergebnisse aus zwei Meta-Analysen zeigen die herausragende Bedeutung der natriuretischen Peptide in der Herzinsuffizienz - Diagnostik, im Besonderen bei Patienten, die sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellen [41-44]. Natriuretische Peptide haben einen hohen negativen prädiktiven Wert und dienen dem Ausschluss einer Herzinsuffizienz. B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) – Spiegel ≥ 35 ng/mL und N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)–Konzentrationen ≥ 125 pg/mL gelten dabei als über die Norm erhöht [7]. In der Akutsituation werden höhere Grenzwerte angewandt (BNP ≥ 100 pg/ml, NT-proBNP ≥ 300 pg/ml und mittregionales proatriales natriuretisches Peptid (MR-proANP) ≥ 120 pmol/L) [45]. Allerdings muss bei der Interpretation immer bedacht werden,

dass andere Faktoren, wie Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz und Körpergewicht, die Konzentration der natriuretischen Peptide beeinflussen können [46].

Weiterhin kann die Anfertigung eines Röntgenbildes des Thorax erfolgen, um Pleuraergüsse, Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung oder eine Kardiomegalie erkennen zu können. Allerdings kommt der Röntgendiagnostik außerhalb der Akutsituation eine eingeschränkte Bedeutung zu.

1.1.8 Therapie

In der symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz kommen Diuretika zum Einsatz, um die Volumenüberladung zu reduzieren und die Symptome der pulmonalen und systemischen Kongestion zu verbessern. Zu den Pharmaka, die in zahlreichen klinischen Studien einen positiven Effekt auf Symptomschwere, Morbidität und Mortalität für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF zeigen konnten, zählen Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitoren (ACE-Hemmer), Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und β -Blocker [47-51]. Gemäß der aktuellen ESC Leitlinie wird deshalb für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer und einem β -Blocker empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und die Verträglichkeit gut ist. Weiterhin symptomatische Patienten mit LVEF $\leq 35\%$ sollten zusätzlich mit einem MRA behandelt werden. Bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers kann ein Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) als Alternative eingesetzt werden. Die Kombination aus ARB und Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril/Valsartan) zeigte sich gegenüber der Monotherapie mit Enalapril in einem strikt ausgewählten Patientenkollektiv der PARADIGM-HF Studie (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) überlegen in der Reduktion der Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [52]. Für HFrEF Patienten, die trotz optimaler Therapie weiterhin symptomatisch sind, wird deshalb der Einsatz von Sacubitril/Valsartan anstatt eines ACE-Hemmers empfohlen.

Bei Patienten mit LVEF $< 35\%$ und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/Minute im Sinusrhythmus, die trotz maximal tolerierbarer Dosis eines β -Blockers weiterhin Herzinsuffizienz-Symptome zeigen, ist der Einsatz von Ivabradin indiziert. Für Ivabradin, einen I_f -Kanal Blocker, konnte in der SHIFT Studie (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine) eine

Reduktion der Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gezeigt werden [53].

Neben medikamentösen Therapiemöglichkeiten kommen interventionelle Therapien, wie die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) oder eines biventrikulären Schrittmachersystems (kardiale Resynchronisationstherapie, CRT) in Frage. Bei Patienten nach Kammerflimmern oder ventrikulären Tachykardien mit hämodynamischer Instabilität oder Synkope, besteht die Indikation zur Implantation eines ICD im Rahmen der Sekundärprävention. Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, deren LVEF nach drei Monaten unter optimaler medikamentöser Therapie weiterhin reduziert ist ($\leq 35\%$), profitieren bei erhöhtem Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen primärprophylaktisch von einem ICD. Liegt bei Patienten im Sinusrhythmus neben einer reduzierten LVEF ($\leq 35\%$) zusätzlich ein Linksschenkelblock und eine Verlängerung des Kammerkomplexes (QRS-Breite ≥ 130 ms) vor, sollte eine kardiale Resynchronisationstherapie erwogen werden [7].

Die positive Auswirkung einer strikten leitlinienkonformen Pharmakotherapie auf das Langzeitüberleben von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte von Störk et al. in einer prospektiven Kohortenstudie gezeigt werden. Dabei resultierte die Qualität der Herzinsuffizienztherapie als der prognostisch bedeutsamste Faktor für das Überleben. Eine leitliniengerechte Therapie ging mit einer relativen Risikoreduktion (Tod jeder Ursache) von 50% gegenüber einer unvollständigen Medikation einher [54].

Die prognostische Bedeutung jedes einzelnen Medikaments in einer Kombinationstherapie wird ebenfalls durch Daten des Nationalen Herzinsuffizienz Audits aus Großbritannien bestätigt. Patienten, die einen ACE-Hemmer und einen β -Blocker erhielten, hatten dabei eine bessere Überlebensrate als Patienten, die nur einen ACE-Hemmer oder keines der empfohlenen Medikamente erhielten (siehe Abbildung 4) [55]. Eine Studie von Ouwerkerk et al. konnte weiterhin zeigen, dass die Aufdosierung der empfohlenen Herzinsuffizienz-Medikation entscheidend mit der Prognose assoziiert war. Patienten, die weniger als 50% der empfohlenen Tagesdosis eines ACE-Hemmers/ARBs und β -Blockers erhielten, hatten ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [56]. Nach einer symptomatischen Therapie und Stabilisierung der Vitalparameter in der Akutsituation, ist deshalb im Verlauf des stationären Aufenthaltes und der anschließenden ambulanten Patientenbetreuung eine

Etablierung beziehungsweise Anpassung der Medikation im Sinne einer leitliniengerechten Therapie erforderlich. Eine prospektive, randomisierte Studie konnte zeigen, dass sich die Betreuung herzinsuffizienter Patienten durch ein multidisziplinäres Team mit speziell geschulten Studienschwestern positiv auf die Qualität der Pharmakotherapie, sowie die Lebensqualität und Mortalität auswirken [57, 58]. Die Aufnahme in ein Herzinsuffizienz-spezifisches Programm zum Krankheitsmanagement, bestehend aus Patientenschulungen, Optimierung der medikamentösen Therapie und psychosozialer Unterstützung, wird deshalb auch in den ESC Leitlinien empfohlen [7].

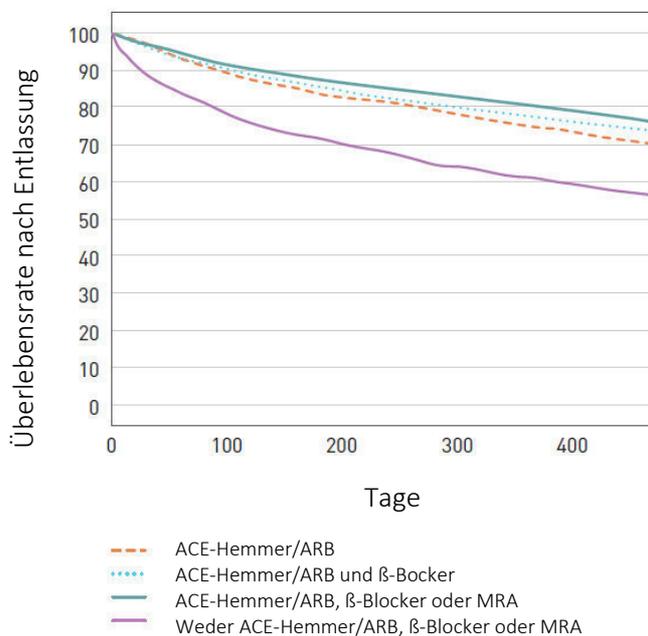


Abbildung 4: Überlebenskurven für Patienten mit unterschiedlicher Herzinsuffizienzmedikation
ACE-Hemmer, Angiotensin Converting Enzyme Hemmer, ARB, Angiotensin-Rezeptor Blocker, MRA, Mineralokortikoidrezeptor Antagonist. Modifiziert nach [55].

1.1.9 Biomarker

Der Herzinsuffizienz liegen auch auf molekularer Ebene zahlreiche pathophysiologische Prozesse zugrunde, die sich in zirkulierenden Serum-Biomarkern widerspiegeln. Es existiert mittlerweile eine Vielzahl an neuen Biomarkern, deren diagnostische und prognostische Relevanz für die klinische Praxis jedoch noch Gegenstand aktueller Forschung ist. Zu den kardialen Biomarkern, die in klinischen Studien mehrfach untersucht wurden und für den klinischen Einsatz geeignet sind, zählen inflammatorische Marker (C-reaktives Protein, Interleukin 1, 6, 18), Marker für myozytäre Schädigung (Troponin I und T) und myokardialen Wandstress (BNP, NT-proBNP und MR-proANP). Von besonderer diagnostischer Bedeutung

sind die natriuretischen Peptide, die durch Druck- und Volumenbelastung aus dem Ventrikel (BNP und NT-proBNP) und dem Vorhof (MR-proANP) freigesetzt werden und eine Vasodilatation, sowie Natriuresis und Diuresis bewirken [59-61]. Die prognostische Bedeutung der natriuretischen Peptide konnte durch Daten einer Meta-Analyse bestätigt werden, in der ein BNP-Anstieg um je 100 pg/mL in einer Zunahme des relativen Mortalitätsrisikos um 35% resultierte [62]. In Patientenkollektiven mit akuter Herzinsuffizienz zeigte sich die Konzentration der natriuretischen Peptide vor Entlassung als potentester Prädiktor für Mortalität und Rehospitalisierung im Vergleich zu Messwerten bei Aufnahme oder während des stationären Aufenthaltes [63-66].

Troponin I und T als Marker für eine myozytäre Schädigung, beispielsweise durch Ischämie oder Nekrose, werden hauptsächlich in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms eingesetzt. In zahlreichen Studien konnten allerdings messbare Troponin I und T Konzentrationen bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz ohne akutes Koronarsyndrom nachgewiesen werden [67]. Analysen von Horwich et al. ergaben messbare Troponin I Spiegel bei 50% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, von Latini et al. werden sogar bei 92% der Patienten aus dem Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) messbare Konzentrationen mittels hochsensitiver Assays berichtet [68, 69]. Erhöhte Troponin I und T Spiegel korrelieren mit einer progredienten Verschlechterung der systolischen Funktion und einer reduzierten Lebenserwartung sowohl bei Patienten mit akuter, als auch chronischer Herzinsuffizienz [68, 70-74].

In verschiedenen Untersuchungen chronisch-herzinsuffizienter Patienten konnten erhöhte Serumspiegel für proinflammatorische Zytokine und Akut-Phase Proteine als Hinweis einer systemischen Entzündungsreaktion beobachtet werden. Obwohl die genauen Mechanismen der Aktivierung des Immunsystems noch unklar sind, konnte die Bedeutung für das Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz belegt werden [75]. Erhöhte Konzentrationen des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) zeigten sich als unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse im Krankheitsverlauf von Patienten mit Herzinsuffizienz [76-78].

1.1.10 Prognose

Die 1-Jahres Mortalitätsrate für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beträgt laut aktuellen Ergebnissen des ESC-HF-LT 6,4%. Die Prognose nach einer Episode einer akuten

Herzinsuffizienz ist bedeutend schlechter. 4,9% der Patienten verstarben noch während des stationären Aufenthaltes und 23,6% im Verlauf des ersten Jahres nach akuter Herzinsuffizienz. Zudem hatten diese Patienten innerhalb des folgenden Jahres eine deutlich höhere Rate an erneuten stationären Krankenhausaufenthalten verglichen mit Herzinsuffizienz-Patienten ohne akute kardiale Dekompensation (38% vs. 25%) [79].

Die enorme prognostische Bedeutung einer akuten kardialen Dekompensation wird weiterhin durch Ergebnisse von Solomon et al. deutlich, die für Patienten in den ersten 30 Tagen nach einer Index-Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz ein sechsfach höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten, die keinen Herzinsuffizienz-assoziierten Krankenhausaufenthalt hatten, beobachten konnten [80].

Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse einer Analyse von Kristensen et al., die die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach den Ereignissen Hospitalisierung aufgrund akuter kardialer Dekompensation, Myokardinfarkt und Schlaganfall, ermittelten. Dabei hatten Patienten nach akuter kardialer Dekompensation im Langzeitverlauf (>30 Tage) eine vergleichbar hohe Mortalitätsrate wie nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall [81].

Als prognostisch ungünstige Faktoren konnten in verschiedenen klinischen Studien ein niedriger systolischer Blutdruck, persistierende pulmonale oder periphere Kongestion und eine Dysfunktion extrakardialer Organe ermittelt werden [82-85]. Metra et al. konnten analog dazu zeigen, dass niedrigere Kreatinin und Plasma Cystatin-C Werte, sowie eine Reduktion der Transaminasen als Ausdruck einer verbesserten Leber- und Nierenfunktion mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert waren [86].

Die pathophysiologischen Mechanismen der Organschädigung bei akuter Herzinsuffizienz sind nur teilweise verstanden. Möglicherweise führt der Rückstau des zirkulierenden Blutvolumens in den pulmonalvenösen Kreislauf/Lungenkreislauf und die abdominellen Organe zu deren Schädigung und Funktionseinschränkung/-verlust. Der durch die Kongestion erhöhte zentrale Venendruck bedingt möglicherweise eine verminderte Durchblutung, Gewebehypoxie und interstitielle Fibrosierung [87]. Vor diesem Hintergrund sind vermutlich nicht nur der kardiale Leistungsverlust, sondern die Beeinträchtigung weiterer Organsysteme für die Prognose mitentscheidend.

1.2 *Remodeling und Reverses Remodeling*

1.2.1 *Kardiales Remodeling*

Kardiales Remodeling ist einer der wesentlichen Faktoren, die zu einer progredienten Verschlechterung der kardialen Funktion und Struktur, und damit zum Voranschreiten der Herzinsuffizienz führen. Der Begriff wurde ursprünglich zur Beschreibung struktureller Veränderungen nach akutem Myokardinfarkt geprägt und erstmals von Pfeffer et al. im Tiermodell, sowie anschließend von Gaudron et al. in einer klinischen Studie, beschrieben [88, 89].

Auf morphologischer und funktioneller Ebene manifestiert sich Remodeling durch eine Zunahme der linksventrikulären Diameter und Volumina (jeweils end-systolisch und end-diastolisch), sowie durch Veränderungen der Ventrikelgeometrie und Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Korrelat auf zellulärer und molekularbiologischer Ebene sind eine Hypertrophie der intakten Kardiomyozyten, Nekrose geschädigter Kardiomyozyten mit Freisetzung inflammatorischer Zytokine und eine Fibroblastenproliferation. Auslöser des kardialen Remodeling sind hämodynamische Veränderungen, die zu einer neurohormonalen Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems führen, sowie inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress im Rahmen der myokardialen Schädigung [90].

Initial handelt es sich bei den Veränderungen im Rahmen des kardialen Remodeling um physiologische Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens. Im Verlauf kommt es allerdings zu einer zunehmenden Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion, sowie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz oder Arrhythmien.

Um den Prozess des kardialen Remodeling, der mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert ist [91], zu verlangsamen, aufzuhalten oder gar umzukehren ist es notwendig möglichst frühzeitig durch therapeutische Interventionen einzugreifen. Die umgehende Revaskularisierung bei akutem Myokardinfarkt ist von großer Bedeutung und stellt eine kausale Therapiemöglichkeit dar. Des Weiteren hat sich der Einsatz von ACE-Hemmern und β -Blockern zur Modulation der neurohumoralen Aktivierung [92-94], sowie die kardiale Resynchronisationstherapie zur Verhinderung kardialen Remodeling als wirkungsvoll gezeigt.

1.2.2 *Reverses Remodeling, Remission und Recovery*

Der Begriff reverses Remodeling wurde zunächst gebraucht, um günstige Veränderungen der ventrikulären Druck-Volumen-Verhältnisse nach Therapie mit einem ventrikulären Unterstützungssystem (LVAD, left ventricular assist device) zu beschreiben [95]. In zahlreichen Studien konnte reverses Remodeling allerdings auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Folge medikamentöser [96-101] oder interventioneller Therapie [102-104] beobachtet und die prognostische Bedeutung für das Langzeitüberleben dargelegt werden [105].

Morphologisch und funktionell beschreibt reverses Remodeling die Reduzierung linksventrikulärer Volumina und die Verbesserung der systolischen Funktion. Auf zellulärer und molekularer Ebene geht reverses Remodeling mit Änderungen der myozytären Größe, verminderter interstitieller Fibrosierung, sowie veränderter Genexpression einher [106]. Zudem begünstigt eine verminderte neurohormonale Aktivierung die kardialen Regenerationsvorgänge, beispielsweise durch eine niedrigere Herzfrequenz oder den Rückgang inflammatorischer Prozesse. Reverses Remodeling ist somit ein komplexer Vorgang, der Veränderungen sowohl auf funktioneller, morphologischer und zellulärer Ebene umfasst.

In einigen Studien wurde beobachtet, dass reverses Remodeling in einem bestimmten Anteil von Herzinsuffizienz-Patienten zu einer langfristigen Normalisierung der linksventrikulären Funktion und Größe, sowie einer deutlich besseren Langzeitprognose mit Abwesenheit Herzinsuffizienz-typischer Krankheitsmanifestationen, führte [107-114]. Merlo et al. berichteten in einer longitudinalen Beobachtungsstudie über 8,5 Jahre bei 9% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und optimaler medikamentöser Therapie eine anhaltende Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion und Größe [109]. In einem ambulanten Patientenkollektiv konnten von 816 Patienten mit LVEF >40% 350 Teilnehmer (42,9%) als Herzinsuffizienz-Patienten mit erholteter LVEF (HFrecEF) identifiziert werden (zuvor dokumentierte LVEF ≤40%, mit durchschnittlich 182 Tagen seit der letzten Erhebung) [110]. Ähnlich konnten Basuray et al. unter stationär behandelten Herzinsuffizienz-Patienten zeigen, dass 3 von 5 Patienten mit LVEF >50% zuvor eine dokumentierte LVEF <50% hatten [111]. In Studien, die den LVEF Verlauf prospektiv untersuchten und Patienten im Rahmen einer Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung unabhängig von der Ätiologie rekrutierten, normalisierte sich die linksventrikuläre Funktion bei 21% - 25% der HFrecEF Patienten innerhalb

eines Jahres [112, 113]. Sowohl in retrospektiven, als auch prospektiven Studien konnte der deutliche Vorteil bezüglich Langzeitüberleben und Rehospitalisierung von Patienten mit HFrecEF gegenüber HFrEF und HFpEF belegt werden [110, 111, 113, 114].

Trotz der beobachteten Häufigkeit und der prognostischen Bedeutung einer Normalisierung der systolischen Funktion, sind bisher determinierende Faktoren, der zeitliche Verlauf und zugrundeliegende Mechanismen nicht ausreichend verstanden.

Ergebnisse aus IMPROVE-HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting) zeigten, dass weibliches Geschlecht, eine nicht-ischämische Ätiologie und kein Myokardinfarkt in der Vergangenheit mit einer LVEF Verbesserung >10% assoziiert waren [115]. Eine Zusammenstellung von leicht in die klinische Praxis zu integrierenden Variablen, die eine gute Identifizierung von Patienten gemäß ihrem Potential für eine Erholung der systolischen Funktion erlauben und damit risikoadaptierte Behandlungsstrategien ermöglichen, existiert bisher nicht.

Ebenso wurden laborchemische und echokardiographische Veränderungen, die mit einer LVEF Normalisierung nach akuter kardialer Dekompensation assoziiert sind, bisher nicht systematisch untersucht. Studien zur Erholung der kardialen Funktion bezogen sich hauptsächlich auf Veränderungen der LVEF und linksventrikulärer Durchmesser und Volumina. Begleitende Veränderungen anderer echokardiographischer Funktionsgrößen, zum Beispiel diastolische Parameter wurden bisher nicht detailliert analysiert. Eine Studie von Basuray et al. lieferte Hinweise, dass Patienten mit normalisierter LVEF niedrigere Serumspiegel für Kreatinin, BNP und Troponin I aufweisen als HFrEF und HFpEF Patienten [111]. Eine serielle Untersuchung von Konzentrationsänderungen laborchemischer Biomarker, die mit einer LVEF Normalisierung einhergehen, fehlt bisher. Weiterhin wurden bei Basuray et al. bei etwa einem Drittel der HFrecEF Patienten auch nach LVEF Normalisierung noch erhöhte BNP-Spiegel berichtet, sodass von einer andauernden neurohormonalen Aktivierung auszugehen war [111]. Ob und bei welchen Patienten es im Einzelfall nicht nur zu einer Normalisierung der linksventrikulären Funktion, sondern zu einer nachhaltigen Erholung des Myokardschadens kommt oder ob bestenfalls eine Remission der myokardialen Schädigung erreicht werden kann, ist weiterhin unklar [106]. Jüngste klinische Untersuchungen zeigen bei HFrEF Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei denen sich LVEF und Biomarker unter medikamentöser

Herzinsuffizienz-Therapie normalisiert hatten, nach Absetzen der Behandlung zeitnah eine erneute Verschlechterung der kardialen Funktion [116], was die Möglichkeit einer dauerhaften myokardialen Heilung in Zweifel zieht.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit basiert auf post-hoc Analysen prospektiv erhobener Daten des Programms Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz (INH). Ziel war es, longitudinale Veränderungen der kardialen Funktion und Struktur in einem Patientenkollektiv zu analysieren, welches nach akuter kardialer Dekompensation mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF <40%) aus dem Krankenhaus entlassen wurde und mindestens sechs Monate überlebte. Die im Folgenden aufgeführten Fragen sollten im Rahmen dieser Studie beantwortet werden:

1. Welche Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion erfahren HFrEF Patienten innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation?
 - a. Wie groß ist der Anteil der Patienten mit vollständiger Erholung der linksventrikulären systolischen Funktion (LVEF >50%)?
 - b. Wie groß ist der Anteil der Patienten mit partieller Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion (LVEF 41-50%)?
2. Welche weiteren echokardiographischen Veränderungen gehen mit einer LVEF Verbesserung/Normalisierung nach sechs Monaten einher?
3. Wie ändern sich laborchemische Parameter der Leber- und Nierenfunktion (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase, glomeruläre Filtrationsrate), Entzündungsparameter (Leukozyten, Interleukin 6, hsCRP), sowie spezifische kardiale Biomarker (NT-proBNP, MR-proANP, kardiales Troponin I) bei Patienten mit vollständiger/partieller Erholung der linksventrikulären systolischen Funktion nach sechs Monaten?
4. Welche Auswirkungen hat eine Erholung der linksventrikulären systolischen Funktion auf das Langzeitüberleben bis achtzehn Monate und die Wahrscheinlichkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes zwischen sechs und achtzehn Monaten?
5. Existieren unabhängige Prädiktoren für eine Erholung der linksventrikulären systolischen Funktion nach sechs Monaten?
6. Kommt es im Langzeitverlauf zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation zu weiteren relevanten Veränderungen der linksventrikulären Größe und Funktion, sowie der untersuchten kardialen und extra-kardialen Biomarker?

Methoden

2.1 *Studie des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz*

2.1.1 *Studiendesign*

Bei der INH-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische Studie, welche die Auswirkungen einer umfassenden netzwerkgestützten Patientenversorgung (HNC, HeartNetCare-HF™) mit der Standardversorgung (UC, Usual Care) nach akuter kardialer Dekompensation wegen systolischer Herzinsuffizienz verglich. Als kombinierter primärer Studienendpunkt wurde dabei die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (erneute Hospitalisierung oder Tod) definiert [58].

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, ein Klinikaufenthalt aufgrund akuter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($LVEF \leq 40\%$ vor Entlassung) und das Vorliegen von Herzinsuffizienz Zeichen/Symptomen (Ruhedyspnoe, periphere Ödeme, Halsvenenstauung, Lungenödem oder ein dritter Herzton). Eine neu aufgetretene strukturelle Herzerkrankung, wie beispielsweise ein Myokardinfarkt, zählten zu den Ausschlusskriterien, ebenso wie logistische oder gesundheitliche Probleme, die eine Teilnahme an einer telefonbasierten Intervention unmöglich machten. Patienten wurden vor Entlassung aus dem Krankenhaus 1:1 in die beiden Arme HNC versus UC randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter, Geschlecht, New York Heart Association (NYHA)-Klasse und weiterbehandelndem Arzt (Hausarzt vs. Kardiologe).

2.1.2 *Ethik und datenschutzrechtliche Aspekte*

Die INH-Studie und ihre Erweiterung als INH-Programm wurden als klinische randomisierte kontrollierte Studie registriert, von den verantwortlichen Ethikkommissionen geprüft und positiv bewertet. (Genauer Studientitel: Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz - Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie, Klinische Studienregistrierung URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN 23325295, Ethikvotum 130/03 der Ethikkommission der Universität Würzburg, Amendments 1-3 vom 4.07.2007, 22.10.2013 und 14.8.2014). Beide Studienprogramme entsprachen den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki.

Alle Patienten erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme und zur pseudonymisierten Datenerhebung und Auswertung entsprechend den Vorschriften der europäischen Datenschutz-Grundverordnung. Durch den Einsatz eines hierarchischen Zugriffskonzeptes wurde ein unberechtigter Zugriff auf die Patientendaten ausgeschlossen. Jede Änderung an den Daten wurde über ein automatisches Audit-Trail dokumentiert. Die patientenbezogenen Studienunterlagen werden mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie beim Studienleiter aufbewahrt, die Daten am Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig.

2.1.3 Studienintervention

Eine ausführliche Schilderung der Studienintervention, sowie Ergebnisse der INH-Studie wurden 2012 von Angermann et al. publiziert [58]. Patienten, welche in den HNC-Arm randomisiert wurden, erhielten meist noch während des stationären Aufenthaltes Anleitung zur selbstständigen Kontrolle und Überwachung der Vitalparameter, sowie der Herzinsuffizienzsymptome im häuslichen Umfeld. Im ersten Monat nach Entlassung bestand ein wöchentlicher Telefonkontakt mit einer Studienschwester. Im weiteren Verlauf erfolgte die telefonische Nachsorge angepasst an einen präspezifizierten Algorithmus, der sich an der NYHA-Klasse orientierte. Ein wichtiges Ziel der Studienintervention war die Dosisanpassung/Auftitration der Herzinsuffizienzmedikation, die in Zusammenarbeit von Studienschwestern und niedergelassenen Kardiologen/Hausärzten erfolgte. Für UC randomisierte Patienten erhielten hingegen bei Entlassung eine schriftliche Empfehlung der Medikamentenanpassung für ihren Hausarzt/Kardiologen.

2.1.4 Studienvisiten

Alle Patienten erhielten geplant vor Entlassung aus dem Krankenhaus (Baseline[BL]-Zeitpunkt) eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie eine Blutentnahme für ein Routinelabor und die Bestimmung spezifischer Biomarker. Es erfolgte die Ableitung eines 12-Kanal Elektrokardiogramms und eine echokardiographische Untersuchung. Die Patienten wurden weiterhin gebeten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und Stimmungslage auszufüllen. Dabei kamen der Gesundheitsfragebogen für Patienten zur Erfassung depressiver Stimmungslagen (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9), der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur herzinsuffizienzspezifischen Lebensqualitätsmessung, sowie der 36-

Item Short Form Survey (SF-36) zur Bestimmung der krankheitsunspezifischen Lebensqualität zum Einsatz.

Die Follow-up Untersuchungen fanden sechsmonatlich zentral in der Ambulanz des Studienzentrums in Würzburg oder telefonisch statt. Im Rahmen der INH-Studie wurden Nachbeobachtungen bis insgesamt 10 Jahre nach Studieneinschluss vorgenommen. Der für die vorliegenden Analysen untersuchte Nachbeobachtungszeitraum beschränkt sich auf die ersten 18 Monate nach Studienbeginn (100% komplett). Die Visite im Rahmen der Follow-up Untersuchung bestand aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Blutentnahme für Routinelabor und spezifische Biomarkeranalysen, Fragebögen zur Lebensqualität, sowie 12-Kanal Elektrokardiogramm und Echokardiographie.

2.1.5 Endpunkte

Zur Erfassung der Endpunkte Tod und Rehospitalisierung jeder Ursache dienten Totenscheine, die Entlassungsunterlagen aus dem Krankenhaus und die Angaben durch Hausärzte, den Patienten selbst oder seine Angehörigen. Als stationärer Aufenthalt wurde dabei ein Krankenhausaufenthalt definiert, im Rahmen dessen der Patient mindestens eine Nacht in der Klinik verbracht hat. Bezüglich der Ursache für einen stationären Aufenthalt wurde weiterhin zwischen kardialen und explizit Herzinsuffizienz-assoziierten Ursachen unterschieden.

2.1.6 Biomarker Analyse

Die Blutproben, die vor Entlassung und während der Follow-up Visiten zur Biomarker Analyse gewonnen wurden, wurden bei -80°C eingelagert und erst nach Studienende in einem Untersuchungsansatz gemeinsam analysiert.

Die Konzentration von Interleukin 6 (IL-6), NT-proBNP und hsCRP wurden mittels eines Solid-Phase Chemilumineszenz-Immunoassay im Immulite2000® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) gemessen. Der Messbereich für die Bestimmung von IL-6 reicht laut Angabe des Herstellers bis 1000 pg/ml mit einer analytischen Sensitivität von 2 pg/ml, für hsCRP bis 15 mg/dl bei einer Sensitivität von 0,01 mg/dl. Der Messbereich von NT-proBNP liegt bei 21,3–32.855 pg/ml, die Sensitivität bei 10 pg/ml.

MR-proANP Spiegel wurde mittels eines kommerziellen Fluor-Immunoassay (BRAHMS MR-proANP KRYPTOR; BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) mit einer niedrigsten Detektionsrate von 6,0 pmol/l ermittelt.

Kardiales Troponin I (cTnI) wurde mit ADVIA Centaur TnIUltra™ (Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland) gemessen. Die minimal messbare Konzentration betrug dabei 0,006 ng/mL und der Messbereich unterhalb der 99. Perzentile lag zwischen 0,02–0,06 ng/ml.

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mittels der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel berechnet.

2.1.7 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde als Routineuntersuchung gemäß einem prospektiv festgelegten Protokoll auf Grundlage der Empfehlungen der American Society of Echocardiography durchgeführt [35]. Alle Untersuchungen wurden von entsprechend geschulten Mitarbeitern vorgenommen.

Die Standardeinstellungen der transthorakalen Echokardiographie umfassten Aufnahmen in der parasternal langen und kurzen Achse, sowie apikal den 4-, 3- und 2-Kammerblick. Die linksventrikulären Durchmesser enddiastolisch (LVEDD) und endsystolisch (LVESD), sowie die Dicke des Interventrikularseptum (IVSd) und der linksventrikulären Hinterwand (LVPWd) wurden im M-Mode in der parasternal langen Achse gemessen. Die Bestimmung des linksatrialen end-systolischen Durchmessers (LAESD) wurde ebenfalls in der linksparasternalen Schnittebene der langen Achse vorgenommen. Die LVEF wurde apikal im vier- bzw. zwei-Kammerblick mittels Simpson biplan oder monoplan bestimmt. Zur Beurteilung der diastolischen Funktion diente die Pulsed-Wave-Dopplermessung über der Mitralklappe im apikalen vier-Kammerblick. Gemessen wurden maximale früh - diastolische Flussgeschwindigkeit (E-Welle), maximale Geschwindigkeit der Vorhofkontraktion (A-Welle) und Dezelerationszeit. Die Gewebedopplermessung (e') erfolgte am lateralen Mitralanulus. Das Verhältnis E/A und E/e' wurde im Rahmen dieser post-hoc Analyse aus den vorhandenen Daten errechnet. Zur Ermittlung des Gradienten über der Trikuspidalklappe wurde der Continuous Wave-Doppler angewandt und die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit gemessen.

Allen Untersuchern in den 9 unterschiedlichen Zentren wurden Schemata zur standardisierten Aufzeichnung der Schnittebenen und Anwendung einheitlicher Messmethoden zur Verfügung gestellt. Bei der zentralen Nachuntersuchung wurden dieselben Schemata und Messmethoden angewandt, um eine bestmögliche Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Alle Messungen wurden durch Mittelung der Messwerte aus Aufzeichnung von drei Schlägen bei Sinusrhythmus und fünf Schlägen bei Vorhofflimmern bestimmt.

2.1.8 Einschlusskriterien für die vorliegende Substudie

In die vorliegende Studie wurden alle konsekutiv rekrutierten Patienten des INH-Programms eingeschlossen, die den Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten nach Studienaufnahme überlebten und qualitativ ausreichend gute echokardiographische Untersuchungen vor Entlassung aus dem Krankenhaus und sechs Monate später zur Bestimmung der LVEF (mittels Simpson biplan oder monoplan Methode) vorliegen hatten.

2.1.9 Klassifikation der Subgruppen

Patienten wurden gemäß der echokardiographisch ermittelten LVEF sechs Monate nach akuter Dekompensation wegen systolischer Herzinsuffizienz klassifiziert. Studienteilnehmer mit einer LVEF >50% wurden als Herzinsuffizienz-Patienten mit normalisierter linksventrikulärer Funktion (HF_{norm}EF, Heart Failure with normalized LVEF) definiert. Teilnehmer mit einer LVEF 41-50% bildeten die Gruppe mit mittelgradig verbesserter LVEF (HF_{mid}recEF, Heart Failure with mid-range recovered LVEF). Patienten mit weiterhin reduzierter systolischer Funktion (LVEF ≤40%) wurden der Gruppe HF_{red}EF (Heart Failure with reduced LVEF) zugeordnet (Übersicht der Einteilung siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition für die Einteilung in Subgruppen gemäß linksventrikulärer Ejektionsfraktion sechs Monate nach einer Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation

Bezeichnung der Subgruppe	LVEF sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation
<i>HF_{red}EF</i> , Heart Failure with reduced LVEF	≤40%
<i>HF_{mid}recEF</i> , Heart Failure with mid-range recovered LVEF	41-50%
<i>HF_{norm}EF</i> , Heart Failure with normalized LVEF	>50%

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

2.2 *Datenanalyse und statistische Methoden*

Metrische Variablen werden jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung, bei asymmetrischer Verteilung mit Median und Quartilen angegeben. Kategoriale Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten berichtet.

Zum Vergleich der drei Subgruppen wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat Test verwendet, für metrische Variablen die Varianzanalyse (ANOVA) mit paarweisem post-hoc Vergleich mittels LSD (Least significant difference). Nicht hinreichend normalverteilte Variablen wurden logarithmiert. Veränderungen innerhalb einer Subgruppe wurden mittels gepaartem T-Test analysiert. Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich Veränderungen der Parameter zwischen BL und Follow-up nach sechs Monaten (FUP6) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert für Alter, Geschlecht und die jeweilige BL-Variable, berechnet (abhängige Variable: Differenz zwischen BL und FUP6), sowie ebenfalls mittels LSD post-hoc paarweise verglichen.

Prädiktoren einer LVEF Verbesserung/Normalisierung sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation wurden zunächst als univariable Einflussgrößen/-faktoren durch logistische Regression ermittelt. Dabei wurden alle BL-Variablen berücksichtigt, die sich als signifikant unterschiedlich zwischen den Subgruppen zeigten und von prognostischer Bedeutung für Patienten mit Herzinsuffizienz sind (Alter, Geschlecht, Dauer und Ätiologie der Herzinsuffizienz, NT-proBNP, MR-proANP, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, LVEF, LVEDD). Biomarker wurden mittels natürlichem Logarithmus transformiert. Anschließend wurde zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren die binär logistische Regression mit Rückwärtsselektion ($p < 0,05$) verwendet, wobei alle prädiktiven Variablen der univariaten Analyse berücksichtigt wurden. Die Berechnung erfolgte zunächst auf Grundlage aller verfügbaren Messwerte, sowie nach multipler Imputation mittels FCS (Fully Conditional Specification)-Methode anhand aller im Modell berücksichtigter Variablen, als Analyse des komplettierten Datensatzes. Um den Effekt der Studienintervention/Randomisierung zu berücksichtigen, wurde auch diese Variable dem Ausgangsmodell hinzugefügt.

Überlebensanalysen wurden mittels Cox proportional hazard regression Modellen berechnet. Damit untersucht wurden der Einfluss sowohl einer LVEF-Verbesserung als auch Normalisierung auf das Überleben und die Rehospitalisierungsrate. Alter, Geschlecht, LVEF

und NYHA-Klasse flossen in ein multivariable Cox-Modelle ein, von welchem jeweils Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervalle berichtet sind. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode geschätzt.

Die Überprüfung des potentiellen Einflusses einer Hospitalisierung auf den Langzeitverlauf der linkventrikulären Größe und Funktion, sowie kardialer und extra-kardialer Biomarker in den Subgruppen erfolgte mittels Kovarianzanalyse. Hierfür wurde die Änderung zwischen sechs und achtzehn Monaten in Abhängigkeit von Subgruppe, erfolgter Hospitalisierung und der Wechselwirkung aus beiden analysiert.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 24 (IBM, München, Deutschland) durchgeführt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

3.1.1 *Studienkohorte und Subgruppen gemäß linksventrikulärer Ejektionsfraktion*

Die BL-Charakteristika des gesamten Studienkollektivs, sowie aufgeteilt nach Subgruppen gemäß der LVEF sechs Monate nach kardialer Dekompensation, sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt. Von 1022 Teilnehmern des INH-Programms erfüllten 633 Patienten die Einschlusskriterien für die hier vorgelegte Auswertung. Der Altersdurchschnitt des so definierten Studienkollektivs betrug 66 ± 12 Jahre und der Anteil männlicher Teilnehmer 74,2%. 46,8% der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung als Hauptursache der Herzinsuffizienz und bei 58,5% war die Diagnose Herzinsuffizienz seit mindestens einem Jahr bekannt (mittlere Erkrankungsdauer 9,8 Jahre). Die Schwere der Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Stadieneinteilung wurde bei 37,8% der Patienten als NYHA III oder IV klassifiziert. Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, lagen bei jeweils 26-38% der Patienten vor.

In der gesamten Studienpopulation betrug die mittlere LVEF vor Entlassung aus dem Krankenhaus $30 \pm 8\%$. 60% der Teilnehmer wiesen eine LVEF zwischen 30-40% auf, 40% eine LVEF $<30\%$. Sechs Monate nach kardialer Dekompensation ergab sich für die gesamte Kohorte eine mittlere LVEF von $41 \pm 12\%$. 147 Patienten (23%) hatten HF_nEF (mittlere LVEF $56 \pm 5\%$), 195 (31%) HF_mrecEF (mittlere LVEF $46 \pm 3\%$) und 291 Patienten (46%) HF_rEF (mittlere LVEF $31 \pm 7\%$). Abbildung 5a zeigt die Verteilung der LVEF-Subgruppen zu Studienbeginn und FUP6 (HF_nEF - grün; HF_mrecEF - violett; HF_rEF - blau), sowie die Veränderung der LVEF je nach Ausgangsgruppe zum BL-Zeitpunkt (5b).

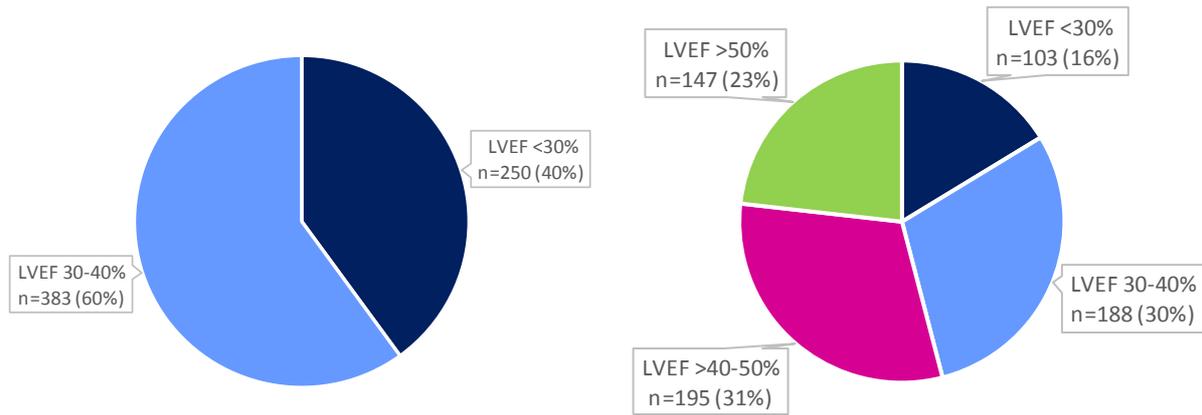


Abbildung 5a: Subgruppen gemäß linksventrikulärer Ejektionsfraktion zu Baseline (links) und Follow-up nach 6 Monaten (rechts)

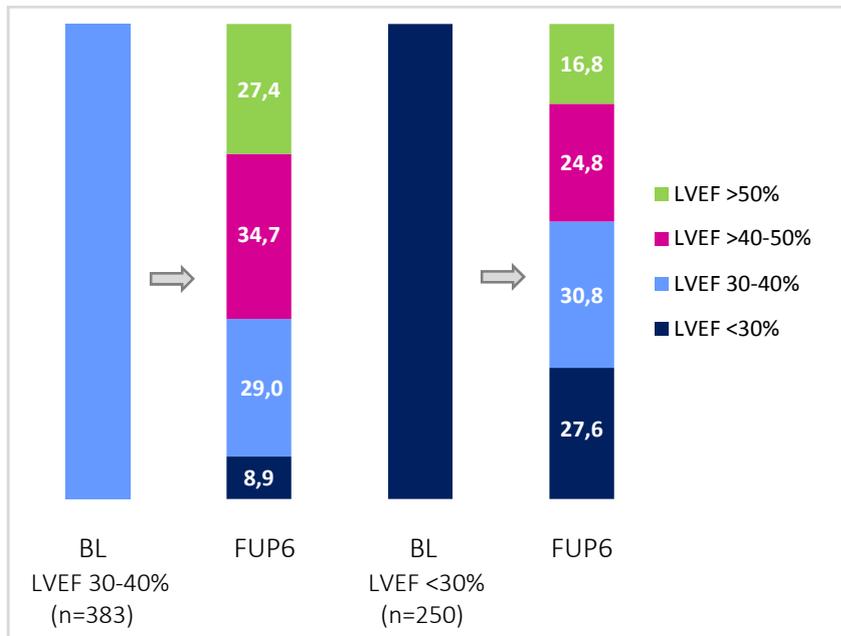


Abbildung 5b: Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation gemäß einer Baseline-LVEF von 30-40% oder <30%

BL, Baseline; FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

3.1.2 Nicht eingeschlossene Patienten

Von 1022 konsekutiven Patienten aus dem INH-Programm erfüllten 389 nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie. Bei 256 Patienten lag aufgrund logistischer Probleme, mangelnder Compliance oder schlechtem Gesundheitszustand keine serielle Echokardiographie zur Bestimmung der LVEF vor. 102 Studienteilnehmer verstarben im Zeitraum von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation und 31 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien der INH - Studie und wurden deshalb zensiert.

Die Gruppe aus 358 ausgeschlossenen Patienten war im Vergleich zu der Studienkohorte älter (72 ± 12 Jahre vs. 66 ± 12 , $p<0,001$) und der Anteil an Frauen war signifikant höher (34,9% vs. 25,8%; $p=0,002$). Die Anzahl der als NYHA III oder IV klassifizierten Patienten war mit 55,6% in der nicht berücksichtigten Gruppe im Gegensatz zu 37,8% in der Studienkohorte deutlich größer ($p<0,001$) und die Dauer der Herzinsuffizienz betrug bei 73,2% der Patienten mehr als ein Jahr (vs. 58,5%, $p<0,001$).

Weiterhin zeigten sich in der ausgeschlossenen Gruppe häufiger Komorbiditäten (Niereninsuffizienz 50,3% vs. 37,6, $p<0,001$; Anämie 40,2% vs. 27,2, $p<0,001$; Diabetes mellitus 41,1% vs. 31,3, $p=0,002$; Vorhofflimmern 34,4% vs. 26,2%, $p=0,005$), sowie signifikante Unterschiede in den Biomarker-Konzentrationen vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Die echokardiographisch gemessenen Parameter waren vergleichbar zwischen der Studienkohorte und den ausgeschlossenen Patienten (Data not shown).

3.2 *Baseline Charakteristika*

Die BL-Charakteristika des gesamten Studienkollektivs, sowie aufgeteilt nach Subgruppen gemäß der LVEF sechs Monate nach kardialer Dekompensation, sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt.

3.2.1 *Demographische Daten, Herzinsuffizienzcharakteristika und Komorbiditäten*

HF_{nc}EF Patienten waren gegenüber HF_rEF Teilnehmern jünger (64 ± 14 Jahre vs. 67 ± 12 Jahre, $p=0,007$) und häufiger weiblich (34,7% vs. 20,3%, $p=0,001$). Eine ischämische Ursache der Herzinsuffizienz lag bei HF_{nc}EF im Vergleich zu HF_rEF Patienten seltener vor (37,4% vs. 52,9%, $p=0,002$). Bei 57,1% der HF_{nc}EF und 46,1% der HF_{mrec}EF Patienten betrug die Erkrankungsdauer weniger als ein Jahr, wohingegen es in der HF_rEF Gruppe lediglich 30,6% waren (jeweils $p < 0,001$). Das Vorliegen von Komorbiditäten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, ebenso wie die Randomisierung in einen der beiden Studienarme und die Verschreibungsrate der leitliniengemäßen Herzinsuffizienz-Medikation.

3.2.2 *Klinische Untersuchung*

Vor Entlassung hatte nahezu die Hälfte aller Patienten noch Zeichen einer pulmonalen oder peripheren Kongestion. Die Häufigkeit einer sichtbaren Halsvenenstauung, peripherer Ödeme oder pulmonaler Rasselgeräusche unterschied sich dabei nicht zwischen den Subgruppen.

Der mittlere arterielle Blutdruck betrug $88,6 \pm 12,3$ mmHg und die elektrokardiographisch bestimmte durchschnittliche Herzfrequenz 79 ± 18 Schläge/Minute. HF_{nc}EF und HF_{mrec}EF Patienten hatten einen signifikant höheren mittleren arteriellen Blutdruck als HF_rEF Teilnehmer (HF_{nc}EF vs. HF_rEF $p < 0,001$ und HF_{mrec}EF vs. HF_rEF $p=0,001$). Die Herzfrequenz unterschied sich signifikant lediglich zwischen HF_{mrec}EF und HF_rEF (81 ± 19 Schläge/Minute vs. 77 ± 19 Schläge/Minute, $p=0,012$).

3.2.3 *Laborchemische Biomarker*

Am Ende des stationären Aufenthaltes hatten Patienten eine durchschnittliche eGFR von 69 ± 26 mL/min/1,73 m² entsprechend einer milden Funktionseinschränkung. 37,6% der gesamten Kohorte hatten eine Niereninsuffizienz gemäß des Schwellenwertes von eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) als Marker einer Leberzellschädigung lag im Normbereich, die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) war leicht erhöht. IL-6 und Leukozytenzahl zeigten sich normwertig, hsCRP erhöht. Insgesamt ergaben sich für die Biomarker der Leber- und Nierenfunktion, als auch die analysierten Entzündungsparameter, keine signifikanten Differenzen zwischen den Subgruppen.

Die mittleren Konzentrationen der natriuretischen Peptide NT-proBNP und MR-proANP lagen vor Entlassung deutlich über den Cut-off Werte von 900 pg/mL für NT-proBNP und 120 pmol/L für MR-proANP im Rahmen eines Akutereignisses [7]. 27% der Patienten hatten pathologisch erhöhte cTnI Spiegel $>0,06$ ng/ml. Bei weiteren 60% der Patienten zeigten sich messbare Troponin I Konzentrationen von durchschnittlich $0,029$ [$0,017$ - $0,042$] ng/ml.

HFnEF und HFmrecEF Patienten hatten zum BL-Zeitpunkt signifikant niedrigere NT-proBNP und MR-proANP-Spiegel als HFrefEF Patienten (NT-proBNP: HFnEF vs. HFrefEF $p<0,001$; HFmrecEF vs. HFrefEF $p=0,018$; MR-proANP: HFnEF vs. HFrefEF $p<0,001$; HFmrecEF vs. HFrefEF $p=0,005$). Zudem war der Anteil an Patienten mit pathologisch erhöhten cTnI Spiegel in der HFnEF Gruppe mit 23,7% niedriger als unter HFrefEF Teilnehmern (35,4%, $p=0,018$).

3.2.4 Echokardiographie

Die echokardiographisch ermittelten Parameter für die gesamte Studienkohorte und die drei Subgruppen zum BL-Zeitpunkt sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In der gesamten Studienpopulation lag bei der BL-Untersuchung gemäß den Einschlusskriterien eine systolische Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ vor. Gleichzeitig zeigte sich eine Dilatation des linken Ventrikels anhand erhöhter linksventrikulärer Diameter (LVEDD 62 ± 9 mm, LVESD 51 ± 10 mm), sowie eine Vergrößerung des linken Vorhofs (LAESD 46 ± 8 mm). Septum und Hinterwand waren im Mittel geringfügig verdickt (IVSd $11,2\pm 2,5$ mm, LVPWd $10,9\pm 2,3$ mm). Die diastolische Funktion zeigte sich mittel bis hochgradig eingeschränkt (E/A $1,5\pm 1,1$, Geschwindigkeit des lateralen Mitralanulus $8,4\pm 5,8$ cm/s, Dezelerations-Zeit 200 ± 98 ms). Zudem ergab das Verhältnis E/e' von $14,3\pm 11,6$ einen Hinweis auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke.

HFnEF und HFmrecEF Teilnehmer hatten bereits zum BL-Zeitpunkt höhere Ausgangswerte der LVEF verglichen mit HFrefEF Patienten (jeweils $p<0,001$), sowie niedrigere linksventrikuläre end-

diastolische und end-systolische Diameter (jeweils $p < 0,001$). Für den LVEDD ergab sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen HF_nEF und HF_mrecEF Patienten ($58,5 \pm 7,5$ vs. $60,5 \pm 8$ mm, $p = 0,030$). HF_nEF Patienten wiesen weiterhin ein dickeres interventrikuläres Septum auf als HF_mrecEF und HF_rEF Teilnehmer (HF_nEF vs. HF_rEF, $p = 0,004$ und HF_nEF vs. HF_mrecEF, $p < 0,001$), wohingegen die Dicke der LV Hinterwand nur bei HF_nEF verglichen mit HF_rEF Patienten signifikant höher war ($p = 0,004$). Der Gradient über der Trikuspidalklappe zeigte sich bei HF_nEF und HF_mrecEF niedriger als bei HF_rEF Patienten (HF_nEF vs. HF_rEF, $p = 0,011$ und HF_mrecEF vs. HF_rEF, $p = 0,010$). Bezüglich der diastolischen Funktionsparameter ergaben sich keine Unterschiede zum BL-Zeitpunkt.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika der gesamten Studienpopulation und gemäß LVEF-Subgruppen

	Alle Patienten (n=633)	HFrEF (n=291)	HFmrecEF (n=195)	HFnEF (n=147)	p-Wert
Demographische Daten					
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	65,8 (12,4)	67,1 (12,0)	65,4 (11,3)	63,7 (14,1)	0,023
Männliches Geschlecht, n (%)	470 (74,2)	232 (79,7)	142 (72,8)	96 (65,3)	0,004
Herzinsuffizienz Charakteristika					
Ischämische Ätiologie, n (%)	296 (46,8)	154 (52,9)	87 (44,6)	55 (37,4)	0,007
Dauer der HI < 1 Jahr, n (%)	263 (41,5)	89 (30,6)	90 (46,1)	84 (57,1)	<0,001
NYHA Klasse III-IV, n (%)	239 (37,8)	110 (37,8)	70 (35,9)	59 (40,1)	0,726
LVEF [%], Mittelwert (SD)	30 (7,5)	28 (7,5)	31 (7,0)	32 (7,0)	<0,001
Komorbiditäten, n (%)					
Diabetes mellitus ^a	198 (31,3)	92 (31,6)	58 (29,7)	48 (32,7)	0,836
Niereninsuffizienz ^b	238 (37,6)	123 (42,3)	68 (34,9)	47 (32,0)	0,070
Vorhofflimmern ^c	166 (26,2)	72 (24,7)	51 (26,2)	43 (29,3)	0,598
Anämie ^d	172 (27,2)	78 (26,8)	51 (26,2)	43 (29,3)	0,801
Klinische Untersuchung					
Mittlerer arterieller RR [mmHg], Mittelwert (SD)	88,6 (12,3)	86,4 (11,3)	90,1 (12,5)	90,9 (13,3)	<0,001
HF [Schläge/Minute], Mittelwert (SD)	78,7 (18,3)	76,9 (18,5)	81,1 (18,7)	78,9 (17,0)	0,043
BMI [kg/m ²], Mittelwert (SD)	27,1 (4,6)	26,7 (4,2)	27,5 (4,8)	27,5 (4,9)	0,116
Stauungszeichen, n (%) [*]	269 (47,2)	125 (47,7)	77 (44,0)	67 (50,4)	0,526
Periphere Ödeme, n (%)	206 (32,7)	94 (32,3)	61 (31,6)	51 (34,9)	0,796
Halsvenenstau, n (%)	60 (9,6)	30 (9,3)	18 (9,2)	12 (8,2)	0,756
Pulmonale Rasselgeräusche, n (%)	87 (16,2)	42 (17,1)	25 (15,0)	20 (15,9)	0,837
Laborchemische Biomarker					
eGFR [mL/min/1.73m ²], Mittelwert (SD)	68,9 (25,5)	66,4 (24,7)	70,1 (27,4)	72,1 (24,2)	0,062
Hämoglobin [g/dL], Mittelwert (SD)	13,7 (1,9)	13,7 (1,9)	13,8 (1,9)	13,4 (2,1)	0,155
Leukozyten [1000/μL], Mittelwert (SD)	8,1 (3,0)	8,1 (3,0)	8,4 (3,3)	7,9 (2,4)	0,253
GPT [U/L], Median [Quartile]	28,0 [18,3;46,1]	27,5 [19,0;45,7]	26,6 [18,7;46,7]	31,2 [17,9;49,1]	0,869
GGT [U/L], Median [Quartile]	52,2 [31,1;104,3]	52,9 [31,3;112,8]	48,4 [29,0;105,8]	57,0 [33,1;97,0]	0,603

Fortsetzung Tabelle 2

	Alle Patienten (n=633)	HFrEF (n=291)	HFmrecEF (n=195)	HFnEF (n=147)	p-Wert
Laborchemische Biomarker					
NT-proBNP [pg/mL], Median [Quartile]	2508,5 [923,3;5642,3]	3380,0 [1057,3;7063,0]	2121,5 [947,0;4909,5]	2042,5 [666,5;4384,5]	0,001
MR-proANP [pmol/L], Median [Quartile]	290,6 [180,6;426,4]	321,7 [216,6;480,9]	296,4 [166,7;407,9]	239,2 [151,7;356,1]	<0,001
cTnl [ng/mL], Median [Quartile]	0,039 [0,020;0,075]	0,042 [0,023;0,081]	0,035 [0,017;0,080]	0,038 [0,019;0,060]	0,060
hsCRP [mg/L], Median [Quartile]	8,0 [2,9;20,3]	7,5 [2,6;19,6]	7,9 [2,9;20,0]	8,9 [3,8;24,4]	0,397
IL-6 [pg/mL], Median [Quartile]	4,0 [2,0;9,3]	3,9 [2,0;9,6]	3,9 [2,0;9,3]	4,2 [2,0;9,0]	0,891
Medikamente, Verschreibungsrate, n (%)					
ACEi/ARB	579 (91,5)	259 (89,0)	183 (93,8)	137 (93,2)	0,120
Beta-blocker	545 (86,1)	248 (85,2)	176 (90,3)	121 (82,3)	0,092
MRA	285 (45,0)	143 (49,1)	84 (43,1)	58 (39,5)	0,127
Diuretika	547 (86,4)	257 (88,3)	167 (85,6)	123 (83,7)	0,380
Psychometrie, Mittelwert (SD)					
KCCQ Klinischer Summenwert	58,3 (22,9)	57,3 (22,9)	60,4 (22,9)	57,2 (22,7)	0,306
SF-36 körperliche Summenskala	36,6 (10,2)	35,6 (9,9)	38,0 (10,2)	36,7 (10,8)	0,056
SF-36 mentale Summenskala	45,2 (12,4)	44,6 (12,0)	46,2 (12,5)	44,8 (12,8)	0,408
PHQ-9 Summenwert	7,3 (5,4)	7,2 (5,5)	6,7 (5,4)	7,4 (5,0)	0,207
Randomisierung, n (%)					
Usual care/HeartNetCare-HF TM	309 (48,8)/324 (51,2)	149 (51,2)/142 (48,8)	98 (50,3)/97 (49,7)	62 (42,2)/85 (57,8)	0,181

Werte sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung, SD), Median [25^{ste};75^{ste} Perzentile] oder Anzahl der Patienten mit prozentualen Anteil in der Subgruppe angegeben. P-Werte beziehen sich auf Chi-Quadrat-Test oder ANOVA-Test.

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

Dauer der HI (Herzinsuffizienz) < 1 Jahr (n=575); NYHA, New York Heart Association; BMI, body mass index (n=632); eGFR, glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (n=623); GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase (n=616); NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (n=584); MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (n=583); cTnl, kardiales Troponin I (n=568); hsCRP, hochsensitives C-reaktives Protein (599); IL-6, Interleukin 6 (n=598); ACEi, ACE-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; MRA, Mineralokortikoid Rezeptorblocker; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (n=578); SF-36, Short-Form 36 Health Survey (n=536); PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire (n=580).

^aDiabetes Mellitus: dokumentierte Diagnose eines Diabetes mellitus; ^bNiereninsuffizienz: eGFR <60 mL/min/1.73m²; ^cVorhofflimmern: Rhythmus im 12-Kanal Elektrokardiogramm (n=632); ^dAnämie (gemäß Kriterien der World Health Organization): Hämoglobin <12 g/dL (Frauen) and <13 g/dL (Männer).

Tabelle 3: Echokardiographische Baseline Parameter für die gesamte Kohorte und nach LVEF-Subgruppen

	Alle Patienten (n=633)	HFrEF (n=291)	HFmrecEF (n=195)	HFnEF (n=147)	p-Wert	n in der Analyse
Echokardiographie, Mittelwert (SD)						
LVEF [%]	30,0 (7,5)	28,0 (7,5)	31 (7,0)	32,1 (7,0)	<0,001	633
LVEDD [mm]	61,7 (8,8)	64,2 (9,2)	60,5 (8,0)	58,5 (7,5)	<0,001	606
LVESD [mm]	51,3 (10,1)	54,1 (10,2)	49,5 (9,7)	48,2 (8,7)	<0,001	529
LAESD [mm]	46,1 (7,5)	46,7 (7,6)	45,9 (7,3)	45,1 (7,4)	0,099	590
IVSd [mm]	11,2 (2,5)	11,0 (2,4)	11,1 (2,3)	11,9 (3,0)	0,001	591
LVPWd [mm]	10,9 (2,3)	10,6 (2,3)	10,9 (2,1)	11,3 (2,5)	0,016	590
E- Welle [cm/s]	79,4 (29,2)	78,3 (28,2)	81,1 (31,4)	79,0 (27,8)	0,733	358
A- Welle [cm/s]	64,8 (28,4)	64,5 (29,9)	65,1 (27,5)	65,2 (26,4)	0,982	328
Dezelerations - Zeit [ms]	199,6 (98,0)	191,3 (96,0)	199,8 (92,2)	218,7 (109,5)	0,147	342
e' [cm/s]	8,4 (5,8)	8,7 (4,7)	8,2 (7,5)	7,8 (5,2)	0,712	205
TK-Gradient [mmHg]	37,1 (14,2)	39,5 (15,4)	35,2 (12,0)	35,0 (13,6)	0,009	398
E/A	1,5 (1,1)	1,5 (1,5)	1,2 (0,8)	1,2 (0,7)	0,428	157
E/e'	14,3 (11,6)	13,1 (10,9)	15,1 (13,0)	15,7 (10,8)	0,405	200

Werte sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung, SD) angegeben. P-Werte beziehen sich auf ANOVA-Test. n, Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF. LVEDD, linksventrikulärer end-diastolischer Diameter; LVESD, linksventrikulärer end-systolischer Diameter; LAESD, linksatrialer end-systolischer Durchmesser; IVSd, Dicke des Interventrikular-Septums end-diastolisch; LVPWd, Dicke der linksventrikulären Hinterwand end-diastolisch; E-Welle, früh - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe; A-Welle, spät - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe; e', Gewebedopplermessung am lateralen Mitralanulus; TK-Gradient, Gradient über der Trikuspidalklappe.

Tabelle 4: Charakteristika der gesamten Studienpopulation und gemäß Subgruppen zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten

	Alle Patienten (n=633)	HFrEF (n=291)	HFmrecEF (n=195)	HFnEF (n=147)	p-Wert
Klinische Untersuchung					
NYHA Klasse III-IV, n (%)	155 (24,5)	94 (32,3)	42 (21,5)	19 (12,9)	<0,001
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] ^a	90,2 (14,0)	88,3 (13,4)	92,0 (14,5)	91,5 (14,2)	0,007
Herzfrequenz [Schläge/Minute]	68,0 (14,6)	69,5 (14,5)	67,2 (14,8)	66,0 (14,2)	0,042
BMI [kg/m ²]	27,7 (4,8)	27,2 (4,3)	28,1 (5,3)	27,9 (4,9)	0,067
Stauungszeichen, n (%) ⁺	154 (24,7)	76 (26,4)	43 (22,6)	35 (24,0)	0,631
Ödeme, n (%)	130 (20,6)	57 (19,6)	42 (21,8)	31 (21,1)	0,834
Halsvenenstauung, n (%)	40 (6,4)	29 (10,0)	7 (3,6)	4 (2,7)	0,002
Pulmonale Rasselgeräusche, n (%)	20 (3,2)	14 (4,9)	5 (2,6)	1 (0,7)	0,054
Komorbiditäten, n (%)					
Niereninsuffizienz*	249 (39,4)	129 (44,3)	68 (35,1)	52 (35,4)	0,064
Vorhofflimmern**	151 (23,9)	70 (24,1)	49 (25,1)	32 (21,8)	0,766
Anämie***	154 (24,3)	64 (22,0)	45 (23,1)	45 (30,6)	0,124
Laborchemische Biomarker					
eGFR [mL/min/1.73m ²], Mittelwert (SD)	67,6 (26,5)	65,6 (25,4)	69,3 (28,4)	69,5 (25,8)	0,197
Hämoglobin [g/dL], Mittelwert (SD) ^b	13,7 (1,6)	13,8 (1,6)	13,7 (1,6)	13,4 (1,7)	0,095
Leukozyten [1000/μL], Mittelwert (SD) ^b	7,8 (2,6)	7,7 (2,3)	8,0 (3,3)	7,6 (2,2)	0,250
GPT [U/L], Median [Quartile]	22,5 [16,3;31,2]	23,0 [16,3;31,5]	22,3 [16,0;31,6]	21,9 [16,5;31,0]	0,914
GGT [U/L], Median [Quartile]	39,0 [25,0;75,0]	45,8 [28,7;88,2]	34,4 [23,2;67,5]	34,4 [23,0;62,0]	0,025
NT-proBNP [pg/mL], Median [Quartile]	1212,0 [362,5;3102,0]	2162,5 [656,0;5197,3]	808,0 [247,0;2335,0]	554,0 [162,0;1442,0]	<0,001
MR-proANP [pmol/L], Median [Quartile]	245,2 [130,3;408,5]	325,3 [187,3;512,3]	201,9 [122,3;340,9]	176,1 [89,7;279,4]	<0,001
cTnI [ng/mL], Median [Quartile]	0,023 [0,012;0,041]	0,03 [0,016;0,048]	0,02 [0,010;0,038]	0,017 [0,009;0,03]	<0,001
hsCRP [mg/L], Median [Quartile]	2,6 [1,1;6,7]	2,6 [1,1;7,2]	3,0 [1,1;6,3]	2,4 [1,1;7,0]	0,984
IL-6 [pg/mL], Median [Quartile]	2,6 [2,0;5,9]	3,0 [2,0;8,0]	2,5 [2,0;5,4]	2,2 [2,0;4,7]	0,100
Medikamente, Verschreibungsrate, n (%)					
ACEi/ARB	587 (92,7)	265 (91,1)	184 (94,4)	138 (93,9)	0,324
Beta-blocker ^a	575 (90,8)	259 (89,0)	181 (92,8)	135 (91,8)	0,383

Fortsetzung Tabelle 4					
	Alle Patienten (n=633)	HFrEF (n=291)	HFmrecEF (n=195)	HFnEF (n=147)	p-Wert
Medikamente, Verschreibungsrate, n (%)					
MRA	346 (54,7)	162 (55,7)	111 (56,9)	73 (49,7)	0,367
Diuretika	560 (88,5)	263 (90,4)	174 (89,2)	123 (83,7)	0,107
Psychometrie, Mittelwert (SD)					
KCCQ Klinischer Summenwert	70,1 (22,0)	67,5 (22,8)	71,2 (21,3)	73,8 (20,5)	0,015
SF-36 körperliche Summenskala	38,9 (11,2)	37,6 (11,2)	39,7 (11,0)	40,5 (11,2)	0,028
SF-36 mentale Summenskala	47,1 (11,8)	46,7 (11,8)	47,1 (12,3)	47,7 (11,3)	0,756
PHQ-9 Summenwert	6,6 (5,4)	6,9 (5,3)	6,4 (5,7)	6,2 (5,1)	0,417
Hospitalisierung zwischen 0-6 Monaten, n (%)					
≥1 Krankenhausaufenthalt jeder Ursache	214 (33,8)	117 (40,2)	55 (28,2)	42 (28,6)	0,007

Werte sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung, SD), Median [25^{ste}; 75^{ste} Perzentile] oder Anzahl der Patienten mit prozentualem Anteil in der Subgruppe angegeben. P-Werte beziehen sich auf Chi-Quadrat-Test oder ANOVA-Test.

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF. NYHA, New York Heart Association; BMI, body mass index (n=626). eGFR, glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel (n=632); GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (n=631); GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase (n=631); NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (n=549); MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (n=609); cTnI, kardiales Troponin I (n=483); hsCRP, hochsensitives C-reaktives Protein (504); IL-6, Interleukin 6 (n=595).

ACEi, ACE-Hemmer; ARB, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; MRA, Mineralokortikoid Rezeptorblocker.

KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (n=604); SF-36, Short-Form 36 Health Survey (n=544); PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire (n=602).

^a(n=624) definiert als Vorliegen peripherer Ödeme (n=631) oder Halsvenenstauung (n=629) oder pulmonaler Rasselgeräusche (n=619).

*Niereninsuffizienz: eGFR <60 mL/min/1.73m² (n=626);

**Vorhofflimmern: Rhythmus im 12-Kanal Elektrokardiogramm (n=632);

***Anämie: Hämoglobin <12 g/dL (Frauen) and <13 g/dL (Männer).

^a n=632

^b n=630

3.3 *Veränderungen innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation*

Die Daten und Messwerte, die anlässlich der Follow-up Visite nach sechs Monaten erhoben wurden, sind in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt. Detaillierte Informationen zu Änderungen der Biomarkerspiegel finden sich in Tabelle 5, echokardiographische Untersuchungsergebnisse zusammen mit entsprechenden Veränderungen in Tabelle 6.

3.3.1 *Klinische Untersuchung*

Über einen Zeitraum von sechs Monaten fiel die Herzfrequenz in der gesamten Studienpopulation um durchschnittlich 9 Schläge/Minute. Die Änderung war in allen drei Subgruppen signifikant, jedoch ausgeprägter bei HF_nEF (-11 [-26;-1] Schläge/Minute) und HF_mrecEF (-12 [-25;0] Schläge/Minute) verglichen mit HF_rEF Patienten (-6[-19;5] Schläge/Minute; HF_nEF vs. HF_rEF $p=0,045$, HF_mrecEF vs. HF_rEF $p=0,009$). Der mittlere arterielle Blutdruck stieg in der gesamten Kohorte durchschnittlich um $1,6 \pm 15,7$ mmHg an, wobei eine signifikante Veränderung nur in HF_rEF Patienten beobachtet werden konnte (siehe Abbildung 6).

Klinische Zeichen einer pulmonalen oder systemischen Kongestion lagen nach sechs Monaten bei 20% der Patienten vor. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen ergaben sich für das Vorhandensein einer Halsvenenstauung (2,7% in HF_nEF vs. 10% in HF_rEF $p=0,006$ und 3,6% in HF_mrecEF vs. 10% in HF_rEF $p=0,009$).

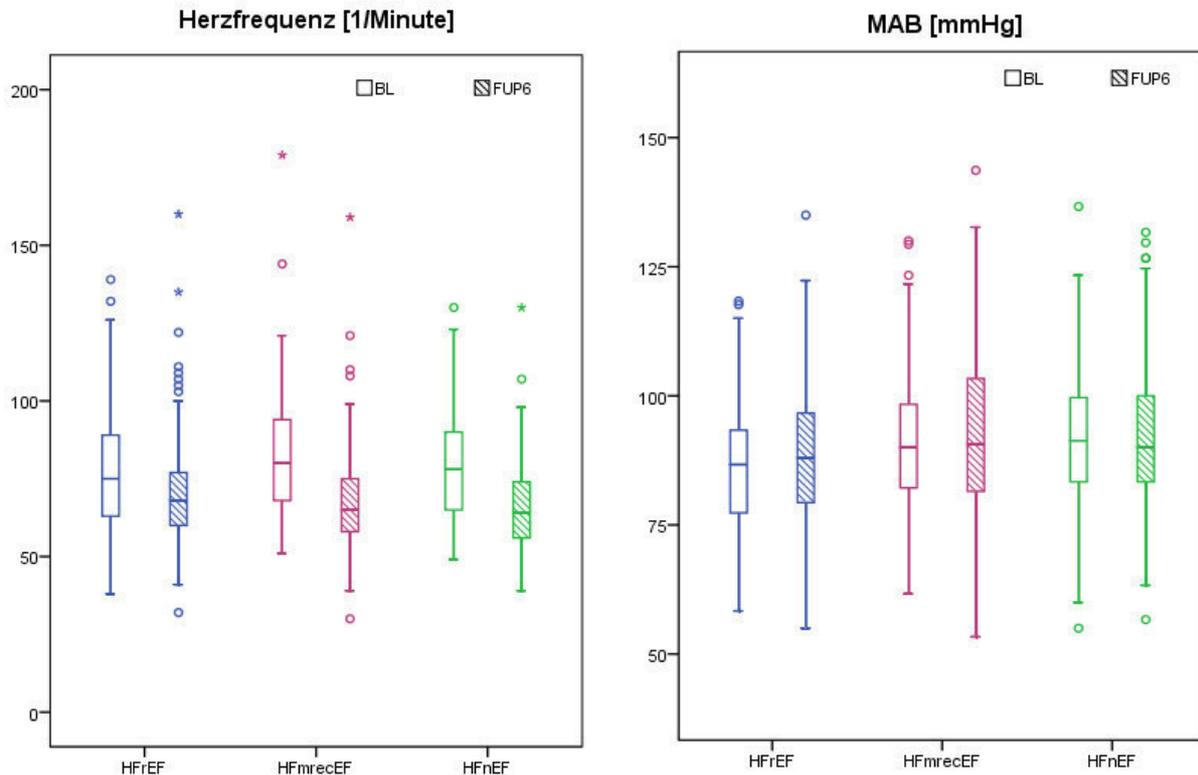


Abbildung 6: Klinische Variablen zu Baseline und sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation für HFrEF, HFmrecEF und HFnEF Patienten dargestellt als Box-Plot mit 95% Konfidenzintervall

BL, Baseline (ungefüllte Balken); FUP6, Follow-up nach sechs Monaten (gefüllte Balken); LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (blau); HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF (violett); HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF (grün); MAB, mittlerer arterieller Blutdruck.

3.3.2 Laborchemische Biomarker

Sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation konnte in der gesamten Studienpopulation eine signifikante Reduktion der untersuchten laborchemischen Biomarker beobachtet werden – mit Ausnahme von Hämoglobin und der eGFR (absolute Messwerte siehe Tabelle 4, mittlere Änderungen siehe Tabelle 5).

In HFnEF und HFmrecEF fand eine Reduktion der Biomarkerspiegel von NT-proBNP, MR-proANP, cTnI, hsCRP, IL-6, sowie GPT und GGT statt. Bei HFrEF Patienten zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Parameter NT-proBNP, cTnI, hsCRP, IL-6, Leukozytenzahl, sowie GPT und GGT.

Der Abfall der NT-proBNP Konzentration war signifikant größer in der HFnEF-Gruppe verglichen mit HFmrecEF und HFrEF ($p=0,012$ und $p<0,001$), sowie bei HFmrecEF Patienten

gegenüber HFrEF Patienten ($p=0,001$). Weiter war die Reduktion der cTnI-Spiegel in HFnEF und HFmrecEF Patienten ebenfalls größer als in HFrEF ($p<0,001$ und $p=0,001$). Die Änderungen von MR-proANP zeigten keine Unterschiede zwischen HFnEF und HFmrecEF, ebenso wenig wie der Rückgang von hsCRP, GPT und GGT zwischen den Subgruppen. Die Reduktion von IL-6 war bei HFmrecEF signifikant größer gegenüber HFrEF Patienten ($p=0,020$).

Trotz relevanter Abfälle der Biomarkerspiegel hatte ein Großteil der Patienten sechs Monate nach kardialer Dekompensation anhaltend erhöhte Serumkonzentrationen. Lediglich 8,1% der Patienten hatten normale NT-proBNP Spiegel ≤ 125 pg/ml (davon 19,4% HFnEF, 11,9% HFmrecEF und 2,3% HFrEF, $p<0,001$), 12,8% der Teilnehmer hatten normale MR-proANP Spiegel <90 pmol/l (24,8% HFnEF, 15,9% HFmrecEF, 5,7% HFrEF, $p<0,001$), und 53,6% des Studienkollektivs hatten normale hsCRP Werte (≤ 5 mg/l) (52,4% HFnEF, 53,8% HFmrecEF, 54,0% HFrEF, $p=0,958$). 413 Patienten (85,5%, davon 93,1% HFnEF, 87,6% HFmrecEF, 80,4% HFrEF, $p=0,005$) wiesen ein normales cTnI $\leq 0,06$ ng/ml auf.

Eine graphische Darstellung der beschriebenen Verläufe ist in Abbildung 7 zu finden.

Tabelle 5: Konzentrationsänderungen der Biomarker innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation

<i>Δ Variable, Median [Quartile] p-Wert*</i>	<i>Alle Patienten (n=633)</i>	<i>HFrEF (n=291)</i>	<i>HFmrecEF (n=195)</i>	<i>HFneEF (n=147)</i>	<i>p-Wert#</i>
Δ NT-proBNP [pg/mL]	-689 [-498;80] p<0,001	-502 [-477;403] p<0,001	-718 [-2808;14] p<0,001	-959 [-2394;-81] p<0,001	<0,001
Δ MR-proANP [pmol/L]	-20 [-119;46] p<0,001	2 [-94;74] p=0,317	-39 [-169;34] p<0,001	-50 [-128;9] p<0,001	<0,001
Δ cTnI [ng/mL]	-0,011 [-0,040;0,002] p<0,001	-0,008 [-0,044;0,004] p<0,001	-0,013 [-0,041;0,003] p<0,001	-0,016 [-0,035;-0,002] p<0,001	<0,001
Δ hsCRP [mg/L]	-3,1 [-14,7;-0,2] p<0,001	-3,0 [-13,6;-0,1] p<0,001	-2,7 [-13,9;0,46] p<0,001	-4,4 [-17,8;-0,7] p<0,001	0,722
Δ IL 6 [pg/mL]	-0,15 [-3,5;0,3] P<0,001	0,0 [-3,2;1,0] p=0,008	-0,3 [-4,4;0,2] P<0,001	-0,34 [-4,0;0,1] P<0,001	0,043
Δ Leukozyten [1000/μL]	-0,2 [-1,5;1,1] p=0,001	-0,1 [-1,4;1,0] p=0,029	-0,4 [-1,8;1,3] p=0,054	-0,3 [-1,5;1,2] p=0,128	0,584
Δ GPT [U/L]	-4 [-20;4] p<0,001	-3 [-19;4] p<0,001	-4 [-20;4] p<0,001	-6 [-21;5] p<0,001	0,675
Δ GGT [U/L]	-7 [-30;7] p<0,001	-6 [-26;7] p=0,002	-6 [-31;6] p<0,001	-10 [-39;7] p<0,001	0,059

Mittlere Biomarker-Änderung für alle Patienten und gemäß Subgruppen.

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFneEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF. NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (n=507); MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (n=561); cTnI, kardiales Troponin I (n=429); hsCRP, hochsensitives C-reaktives Protein (n=472); IL-6, Interleukin 6 (n=560); Leukozyten (n=630); GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (n=621); GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase (n=614).

**für signifikante Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up nach sechs Monaten innerhalb der jeweiligen Gruppe (berechnet mittels gepaartem T-Test).*

für signifikante Unterschiede der stattgefundenen Veränderungen zwischen den Subgruppen (ANCOVA adjustiert für Alter, Geschlecht und jeweilige Baseline Variable). Nicht hinreichend normalverteilte Variablen wurden logarithmiert.

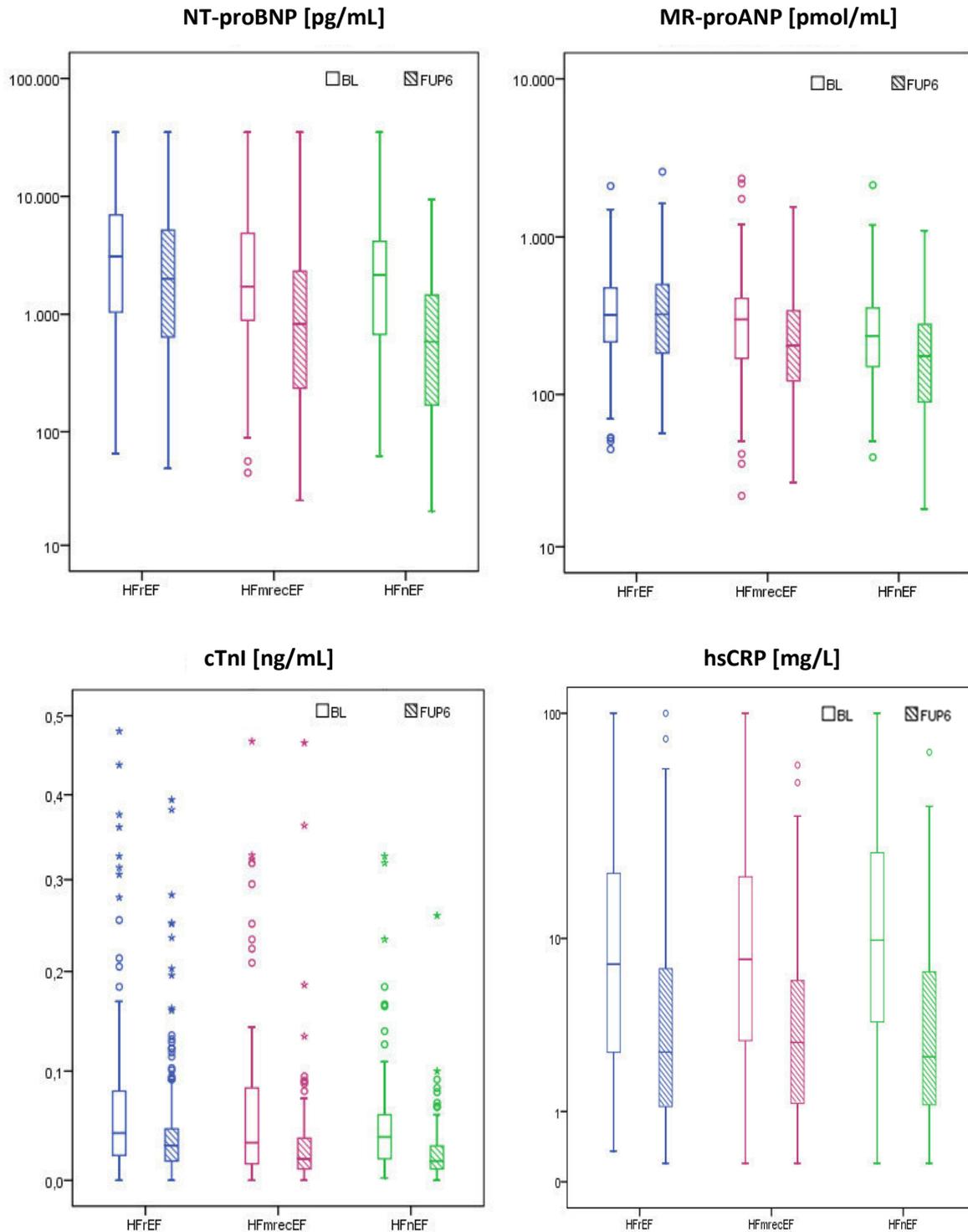


Abbildung 7: Biomarker zu Baseline und sechs Monaten nach Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation für HFrEF, HFmrecEF und HFnEF Patienten, dargestellt als Box-Plot mit 95% Konfidenzintervall

BL, Baseline (ungefüllte Balken); FUP6, Follow-up nach sechs Monaten (gefüllte Balken); LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (blau); HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF (violett); HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF (grün); NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; cTnI, kardiales Troponin I; hsCRP, hochsensitives C-reaktives Protein.

3.3.3 Echokardiographie

Linksventrikuläre systolische Funktion und Größen

Eine Übersicht aller Messwerte zu FUP6, sowie durchschnittliche Änderungen über den sechs Monatszeitraum sind für die gesamte Kohorte und die drei Subgruppen in Tabelle 6 zu finden.

In nahezu allen Echo-Parametern konnten signifikante Veränderungen innerhalb der jeweiligen Subgruppe im Verlauf von sechs Monaten festgestellt werden, die sich jedoch bezüglich des Ausmaßes deutlich zwischen den Subgruppen unterschieden. Gemäß Definition und Einteilung der Subgruppen gab es signifikante Unterschiede in der Veränderung der LVEF zwischen allen drei Gruppen (jeweils $p < 0,001$). Weiterhin unterschieden sich alle drei Subgruppen hinsichtlich der Veränderungen der end-diastolischen und end-systolischen linksventrikulären Durchmesser (jeweils $p < 0,001$). Der end-systolische Durchmesser verringerte sich in allen drei Subgruppen, wohingegen der end-diastolische Durchmesser nur in HF_nEF und HF_mrecEF Patienten abnahm und in HF_rEF Patienten keine signifikante Veränderung zeigte. Signifikante Unterschiede in der Reduktion des linksatrialen Durchmessers ergaben sich zwischen HF_nEF und HF_rEF Patienten ($p = 0,002$), sowie zwischen HF_mrecEF und HF_rEF Teilnehmern ($p = 0,004$). Die Zunahme der Septumdicke, sowie der linksventrikulären Hinterwand, zeigte sich in HF_nEF und HF_mrecEF Teilnehmern signifikant größer verglichen mit HF_rEF (jeweils $p < 0,001$). Der Gradient über der Trikuspidalklappe reduzierte sich im Verlauf von sechs Monaten in größerem Ausmaß in HF_mrecEF verglichen mit HF_rEF ($p = 0,003$).

In HF_nEF Patienten normalisierte sich nicht nur die LVEF, sondern in über 50% der Fälle kam es zu einer Rückkehr zu normwertigen linksventrikulären end-diastolischen Diametern.

Diastolische Funktion

Trotz einer Verbesserung des Verhältnisses E/A und der Dezelerationszeit in der gesamten Studienkohorte, war die diastolische Funktion bei FUP6 weiterhin mittelgradig eingeschränkt. In der HF_nEF Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Parameter E/A und Dezelerationszeit, wohingegen in HF_mrecEF und HF_rEF sich lediglich die Dezelerationszeit verlängerte. In der Analyse absoluter Messwerte bei FUP6 zeigte sich so ein signifikanter Unterschied zwischen HF_nEF und HF_rEF Patienten bezüglich e' und E/A ($p < 0,001$) und damit eine bessere diastolische Funktion für HF_nEF. Weiterhin konnte eine deutliche Besserung des Verhältnisses E/ e' unter HF_nEF und HF_mrecEF Teilnehmern beobachtet werden.

Tabelle 6: Echokardiographische Parameter sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation, sowie mittlere Änderungen zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten

	Alle Patienten (n=633)		HFrEF (n=291)		HFmrecEF (n=195)		HFnEF (n=147)		p-Wert	n in der Analyse
	FUP6	Δ BL - FUP6	FUP6	Δ BL - FUP6	FUP6	Δ BL - FUP6	FUP6	Δ BL - FUP6		
Echokardiographie, Mittelwert (SD)										
LVEF [%]	41,4 (11,6)	+11,4 (11,8)	31,3 (7,2)	+3,2 (8,9)	45,5 (2,9)	+14,2 (7,7)	56,1 (4,5)	+23,9 (8,0)	<0,001	633
LVEDD [mm]	60,5 (9,2)	-1,4 (8,6)	64,8 (9,1)	+0,5 (8,2)	58,4 (7,2)	-2,5 (8,7)	55,1 (7,8)	-3,7 (8,6)	<0,001	591
LVESD [mm]	46,4 (12,4)	-5,1 (10,5)	52,0 (10,0)	-2,1 (9,7)	43,8 (7,7)	-6,1 (11,0)	39,0 (7,7)	-9,5 (9,7)	<0,001	499
LAESD [mm]	44,2 (7,9)	-2,0 (7,6)	45,8 (7,8)	-1,0 (7,5)	43,3 (7,8)	-2,7 (8,0)	42,1 (7,6)	-3,0 (7,0)	0,002	578
IVSd [mm]	11,4 (2,2)	+0,7 (2,6)	11,4 (2,2)	+0,5 (2,6)	12,1 (2,0)	+1,1 (2,5)	12,3 (2,2)	+0,4 (2,7)	<0,001	577
LVPWd [mm]	11,4 (1,9)	+0,5 (2,6)	11,0 (1,9)	+0,4 (2,5)	11,6 (1,7)	+0,8 (2,5)	11,7 (2,2)	+0,4 (2,8)	<0,001	577
E- Welle [cm/s]	70, (25,1)	-9,7 (30,5)	73,3 (26,0)	-7,3 (32,2)	66,8 (25,5)	-14,1 (31,2)	69,5 (22,3)	-7,6 (24,3)	0,186	310
A -Welle [cm/s]	77,0 (27,2)	+11,5 (31,2)	72,4 (30,1)	+7,1 (33,9)	78,8 (24,7)	+11,8 (28,8)	83,1 (23,4)	+20,7 (27,3)	0,002	296
Dezelerations Zeit [ms]	252,2 (97,1)	+53,0 (125,9)	241,6 (100,8)	+50,1 (127,5)	263,3 (97,4)	+58,3 (132,1)	258,2 (88,2)	+50,7 (113,9)	0,249	279
e'- Welle [cm/s]	7,2 (3,3)	-1,0 (9,5)	6,7 (3,2)	-2,1 (5,1)	7,1 (3,3)	-0,7 (7,7)	8,1 (3,5)	+0,9 (3,6)	0,069	168
TK-Gradient [mmHg]	30,7 (12,8)	-6,1 (14,9)	33,0 (14,0)	-5,4 (16,0)	27,6 (10,1)	-7,6 (14,6)	29,9 (112,4)	-5,7 (13,0)	0,011	328
E/A	1,1 (0,8)	-0,3 (1,4)	1,3 (1,0)	-0,2 (1,8)	1,0 (0,7)	-0,2 (0,8)	0,9 (0,5)	-0,4 (0,6)	0,184	141
E/e'	11,7 (7,4)	-2,5 (12,3)	12,8 (7,4)	+0,1 (12,7)	11,4 (8,4)	-5,0 (12,7)	10,2 (5,6)	-4,3 (9,9)	0,036	161

Werte sind als Mittelwert (±Standardabweichung, SD) angegeben. P-Werte beziehen sich auf Unterschiede von Δ BL-FUP6 zwischen den Subgruppen ermittelt durch ANCOVA-Test adjustiert für Alter, Geschlecht und Baseline Variable.

n, Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Fälle, HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF. BL, Baseline; FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD, linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; LVESD, linksventrikulärer end-systolischer Durchmesser; LAESD, linksatrialer end-systolischer Durchmesser; IVSd, Dicke des Interventrikular-Septums end-diastolisch; LVPWd, Dicke der linksventrikulären Hinterwand end-diastolisch; E-Welle, früh - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe; A-Welle, spät - diastolische Flussgeschwindigkeit über die Mitralklappe; e', Gewebedopplermessung am lateralen Mitralanulus; TK-Gradient, Gradient über der Trikuspidalklappe.

3.4 Prädiktoren einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion

Zur Ermittlung von Prädiktoren einer LVEF Verbesserung bzw. Normalisierung wurde zunächst mittels logistischer Regression der Einfluss jeder einzelnen BL-Variable, die sich signifikant unterschiedlich zwischen den Subgruppen zeigte und von bekannter prognostischer Bedeutung für Patienten mit Herzinsuffizienz ist, ermittelt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Univariate Prädiktoren einer Verbesserung oder Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Dauer der Herzinsuffizienz <1 Jahr	2,40	1,71 - 3,37	<0,001
Weibliches Geschlecht	1,72	1,19 - 2,48	0,004
LVEF, pro 5% Anstieg	1,39	1,25 - 1,55	<0,001
MAB, pro 5mmHg Anstieg	1,14	1,07 - 1,23	<0,001
Herzfrequenz, pro 10 Schläge/Min. Anstieg	1,11	1,02 - 1,20	0,026
Alter, pro Dekade	0,85	0,74 - 0,98	0,015
LVEDD, pro 5mm Zunahme	0,72	0,66 - 0,80	<0,001
Ischämische Ursache der Herzinsuffizienz	0,63	0,46 - 0,87	0,004
NT-proBNP, pro Faktor 10 Erhöhung [pg/mL]	0,60	0,45 - 0,81	0,001
MR-proANP, pro Faktor 10 Erhöhung [pmol/L]	0,30	0,17 - 0,54	<0,001

KI, Konfidenzintervall; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MAB, Mittlerer arterieller Blutdruck, LVEDD, Linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; MR-proANP, mittregionales proatriales natriuretisches Peptid.

Dabei zeigten sich weibliches Geschlecht, eine kurze Dauer der Herzinsuffizienz, ein höherer mittlerer arterieller Blutdruck, sowie eine höhere Herzfrequenz und eine höhere – für dieses Kollektiv allerdings per Definition im Vergleich zur Norm dennoch reduzierte – BL-LVEF als prognostisch günstig.

Höheres Lebensalter, eine ischämische Ursache als zugrundeliegende Ätiologie, höhere NT-proBNP- und MRproANP-Spiegel bei Entlassung, sowie eine linksventrikuläre Dilatation resultierten hingegen als negative Prädiktoren.

In einer multivariablen Analyse konnten als unabhängige Prädiktoren mit günstiger Prognose eine Erkrankungsdauer unter einem Jahr seit Erstdiagnose, eine höhere Ausgangs-LVEF und ein höherer mittlerer arterieller Blutdruck ermittelt werden. Unabhängige Faktoren mit

negativem prognostischem Index waren eine linksventrikuläre Dilatation und eine koronare Herzerkrankung als Ursache der Herzinsuffizienz.

In Abbildung 8 sind alle unabhängigen Variablen mit Odds Ratio, Konfidenzintervall und Signifikanzniveau als Forest Plot dargestellt.

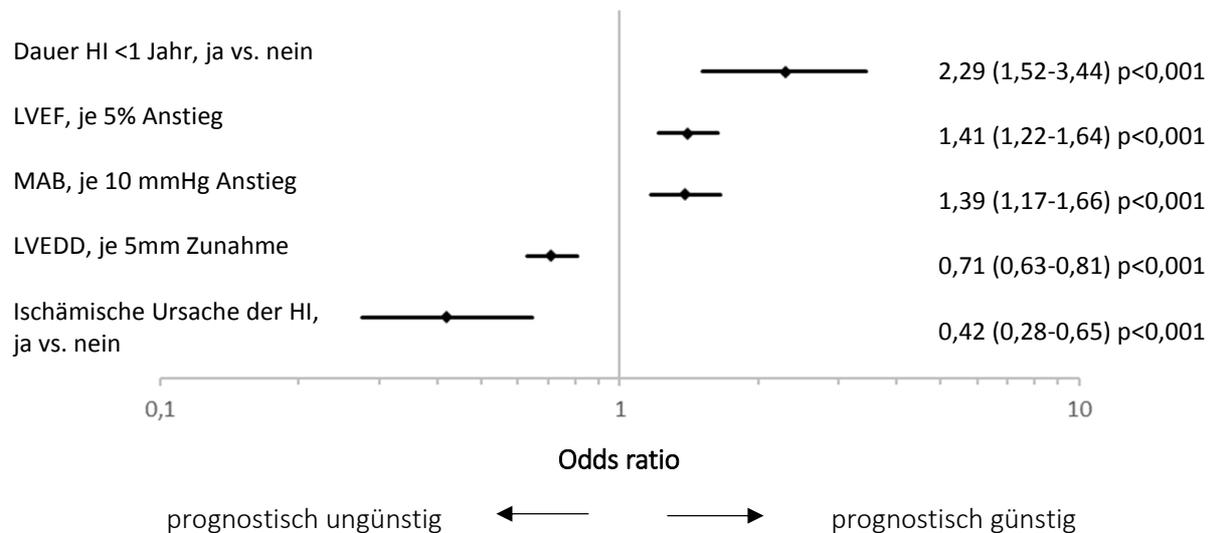


Abbildung 8: Unabhängige Prädiktoren zum BL-Zeitpunkt einer Verbesserung oder Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ermittelt durch binär logistische Regression

Odds Ratio, 95% Konfidenzintervalle und p-Werte sind auf der rechten Seite dargestellt.

HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MAB, mittlerer arterieller Blutdruck, LVEDD, linksventrikulärer end-diastolischer Diameter.

Das Modell zeigte sich auch nach Adjustierung für die Studienintervention stabil, ebenso wie nach Adjustierung für die Komorbiditäten, Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern.

Zur Sensitivitätsanalyse erfolgte die Imputation der fehlenden Werte: n=58 für Dauer der Herzinsuffizienz, n=49 für NT-proBNP, n=50 für MRproANP, n=27 für LVEDD. Auch nach Imputation lieferte die Analyse die gleichen, oben gelisteten Variablen als unabhängige Prädiktoren. Zusätzlich ergab sich eine weitere unabhängige, prognostisch ungünstige Variable, nämlich ein höheres Lebensalter: Odds Ratio von 0,98 pro Jahr (95% KI 0,97–0,99, p=0,028).

3.5 Prognostische Bedeutung von Veränderungen der linksventrikulären Funktion

3.5.1 Mortalität

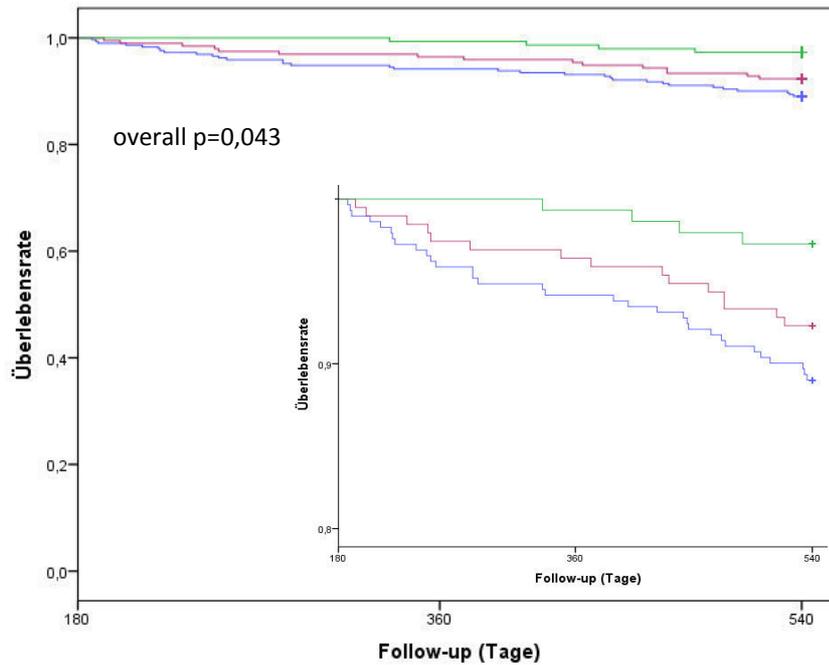
Zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation verstarben aus der Studienkohorte insgesamt 51 Patienten, mit einer signifikant niedrigeren Mortalitätsrate von HF_nEF verglichen mit HF_rEF ($p=0,003$) und HF_mrecEF Patienten ($p=0,047$, siehe Tabelle 8).

In einer Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse und BL-LVEF, hatten Patienten mit nach 6 Monaten normalisierter LVEF einen deutlichen Überlebensvorteil in der 12-monatigen Folgeperiode verglichen mit HF_mrecEF und HF_rEF Patienten (HR 0,33, 95% KI 0,11–0,99, $p=0,05$; HR 0,26, 95% KI 0,09–0,75, $p=0,012$). Die Überlebenskurven gemäß den drei Subgruppen sind in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 8: Mortalität und Rehospitalisierung im Zeitraum zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation

	<i>Alle Patienten</i> (<i>n=633</i>)	<i>HF_rEF</i> (<i>n=291</i>)	<i>HF_mrecEF</i> (<i>n=195</i>)	<i>HF_nEF</i> (<i>n=147</i>)	<i>p-Wert</i>
<i>Mortalität, n (%)</i>	51 (8,1)	32 (11,0)	15 (7,7)	4 (2,7)	0,011
<i>Rehospitalisierung, n (%)</i>	250 (39,5)	132 (45,4)	75 (38,5)	43 (29,3)	0,005
<i>Herzinsuffizienz-assoziiert, n(%)</i>	71 (11,2)	44 (15,1)	20 (10,3)	7 (4,8)	0,005
<i>kardiovaskuläre Ursachen, n(%)</i>	143 (22,6)	91 (31,3)	39 (20,0)	13 (8,8)	<0,001

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HF_mrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.



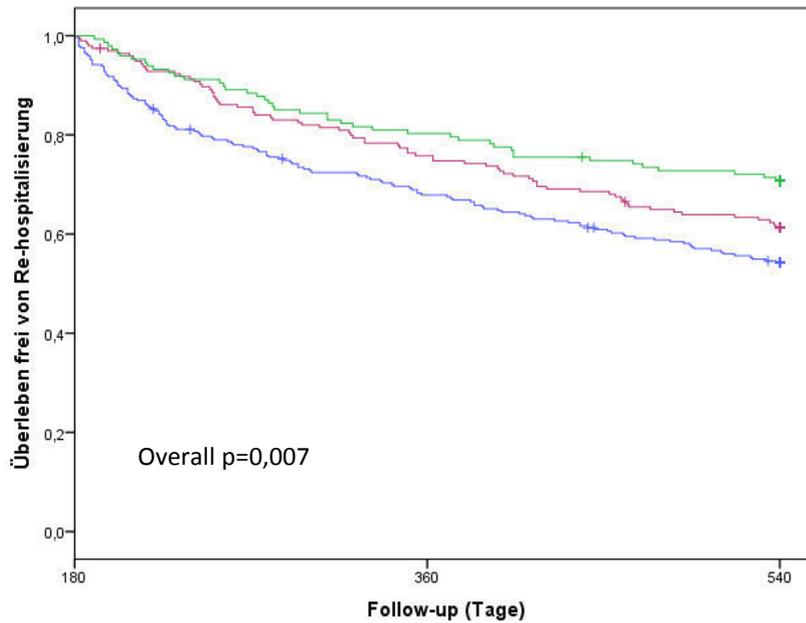
No. at Risk			
HF _n EF	147	146	143
HF _m recEF	195	188	180
HF _r EF	291	274	259

Gruppenvergleich	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
HF _n EF vs. HF _m recEF	0,33	0,11 – 1,00	0,050
HF _n EF vs. HF _r EF	0,26	0,09 – 0,75	0,012
HF _m recEF vs. HF _r EF	0,78	0,41 – 1,48	0,447

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben zwischen 180 und 540 Tagen nach akuter kardialer Dekompensation für HF_nEF, HF_mrecEF und HF_rEF Patienten
 Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert beziehen sich auf Ergebnisse aus der Cox-Regressionsanalyse adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA (New York Heart Association) Klasse und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zum Baseline-Zeitpunkt.
 LVEF, linksventrikuläre Ejektionsraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (blau); HF_mrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF (violett); HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF (grün).

3.5.2 *Rehospitalisierung*

250 Patienten mussten im Zeitraum zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter Dekompensation mindestens einmal erneut stationär behandelt werden. Bei 55,2% handelte es sich dabei um die erste Rehospitalisierung nach initialer Dekompensation, wohingegen 44,8% der Patienten bereits ≥ 1 weiteren stationären Aufenthalt erlebt hatten. Patienten mit HFrEF erlitten dabei deutlich häufiger eine Rehospitalisierung (jeder Ursache, als auch Herzinsuffizienz-assoziiert) verglichen mit HFnEF (45,4% vs. 29,3%, $p=0,001$, siehe Tabelle 8). Die Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufenthalte unterschied sich signifikant zwischen allen drei Subgruppen. In der Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Geschlecht, BL-LVEF und NYHA-Klasse, ergab sich damit für HFnEF ein deutlich reduziertes/niedrigeres Risiko für einen erneuten Krankenhausaufenthalt jeder Ursache und den kombinierten Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung jeder Ursache verglichen mit HFrEF Patienten (siehe Abbildungen 10 und 11).



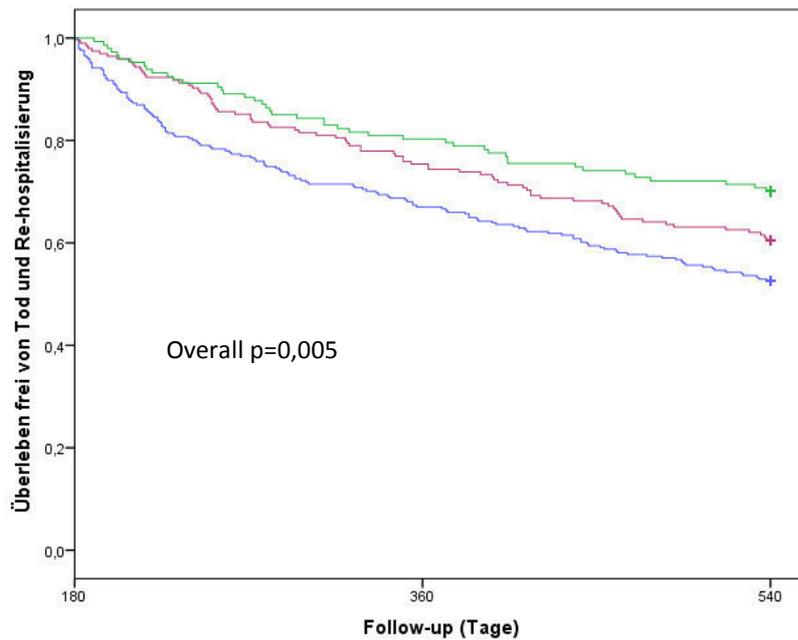
No. at Risk			
HF _n EF	147	146	143
HF _m recEF	195	188	180
HF _r EF	291	274	259

Gruppenvergleich	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
HF _n EF vs. HF _m recEF	0,73	0,50 – 1,06	0,100
HF _n EF vs. HF _r EF	0,57	0,40 – 0,82	0,002
HF _m recEF vs. HF _r EF	0,78	0,59 – 1,05	0,098

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für das Rehospitalisierungsfreie Überleben zwischen 180 und 540 Tagen nach Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation für HF_nEF, HF_mrecEF und HF_rEF Patienten

Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert beziehen sich auf Ergebnisse aus der Cox-Regressionsanalyse adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA (New York Heart Association) Klasse und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zum Baseline-Zeitpunkt.

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (blau); HF_mrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF (violett); HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF (grün).



No. at Risk			
HF _n EF	147	118	103
HF _m recEF	195	147	118
HF _r EF	291	195	153

Gruppenvergleich	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
HF _n EF vs. HF _m recEF	0,73	0,50 – 1,06	0,096
HF _n EF vs. HF _r EF	0,57	0,40 – 0,81	0,002
HF _m recEF vs. HF _r EF	0,78	0,59 – 1,04	0,089

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben frei von Rehospitalisierung und Tod zwischen 180 und 540 Tagen nach akuter kardialer Dekompensation für HF_nEF, HF_mrecEF und HF_rEF Patienten

Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert beziehen sich auf Ergebnisse aus der Cox-Regressionsanalyse adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA Klasse (New York Heart Association class) und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zum Baseline Zeitpunkt. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (blau); HF_mrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF (violett); HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF (grün).

3.5.3 *Symptomschwere und Lebensqualität*

In der vorliegenden Studie konnte zudem eine Assoziation zwischen der LVEF Verbesserung/Normalisierung und der Lebensqualität und Belastung der Patienten durch Symptome der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Direkt nach akuter kardialer Dekompensation zeigte sich eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und der Stimmungslage, ohne relevante Subgruppenunterschiede (siehe Tabelle 2). Im Verlauf von sechs Monaten kam es in der gesamten Studienkohorte zu einer signifikanten Besserung der erhobenen Parameter (siehe Tabelle 4). Patienten mit HF_nEF berichteten über eine bessere Lebensqualität und mehr körperliches Wohlbefinden als HF_rEF Teilnehmer (klinischer Summenwert KCCQ 74 vs. 68, $p=0,006$), auch wenn in allen Subgruppen der durchschnittliche Summenwert des KCCQ ≤ 75 Punkten betrug, was auf eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und körperliche Beeinträchtigung durch Herzinsuffizienz-Symptome hinweist und mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [117]. Die Häufigkeit eines Summenwertes >75 war ohne signifikante Differenzen zwischen den Subgruppen (52,4% HF_nEF, 51,1% HF_mrecEF, 43,3% HF_rEF, $p=0,076$).

Während noch zum BL-Zeitpunkt die Verteilung NYHA I/II vs. II/IV über die drei Subgruppen gleich war, wurden nach sechs Monaten deutlich weniger Patienten aus HF_nEF (12,9%) und HF_mrecEF (21,5%) der NYHA-Klasse III/IV zugeordnet, als Teilnehmer aus der HF_rEF Gruppe (32,3%, $p<0,001$).

3.6 Langzeitverlauf

Um den Langzeitverlauf beurteilen zu können, wurden alle Patienten der Studienkohorte, die 18 Monate überlebten (complete cases, 582/633) bezüglich der echokardiographischen Parameter LVEF und LVEDD, sowie kardialer und extrakardialer Biomarker gesondert analysiert. Während zwischen den beiden ersten Erhebungszeitpunkten (BL und FUP6) durchschnittlich die größten Veränderungen der LVEF, des LVEDD, sowie der untersuchten laborchemischen Biomarker stattfanden, konnten im weiteren Verlauf zwischen sechs und achtzehn Monaten nur noch vereinzelt signifikante Änderungen beobachtet werden. In HFmrecEF und HFrfEF Patienten kam es zu einer weiteren Zunahme der LVEF ($+2\pm 9\%$, $p=0,002$ und $+5\pm 9\%$, $p<0,001$), wohingegen die LVEF bei HFnEF Patienten im Mittel keine signifikante Änderung zeigte.

Weiter fanden im Verlauf bis achtzehn Monaten keine signifikanten Änderungen des LVEDD mehr statt. Die kardialen und extrakardialen Marker der Organfunktionen, MR-proANP, eGFR, GPT und GGT, zeigten zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation ebenfalls keine relevanten Konzentrationsänderungen, lediglich in HFrfEF Patienten kam es zu einer signifikanten MR-proANP-Reduktion (Median der mittleren Änderung $-12,9$ [$-79,9$; $56,2$], $p=0,006$). Abbildung 12 zeigt den Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Abbildung 13 den Verlauf des linksventrikulären Diameters und Abbildung 14 den Verlauf der MR-proANP-Spiegel gemäß der drei Subgruppen über 18 Monate nach akuter kardialer Dekompensation.

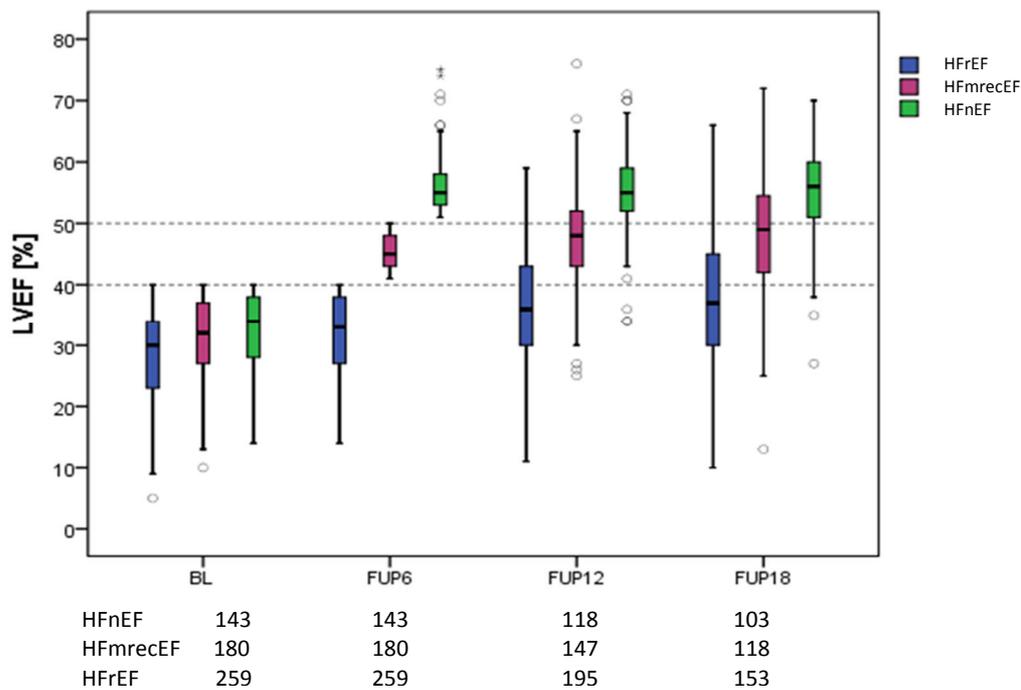


Abbildung 12: Longitudinale Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation.

BL, Baseline; FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP12, Follow-up nach 12 Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

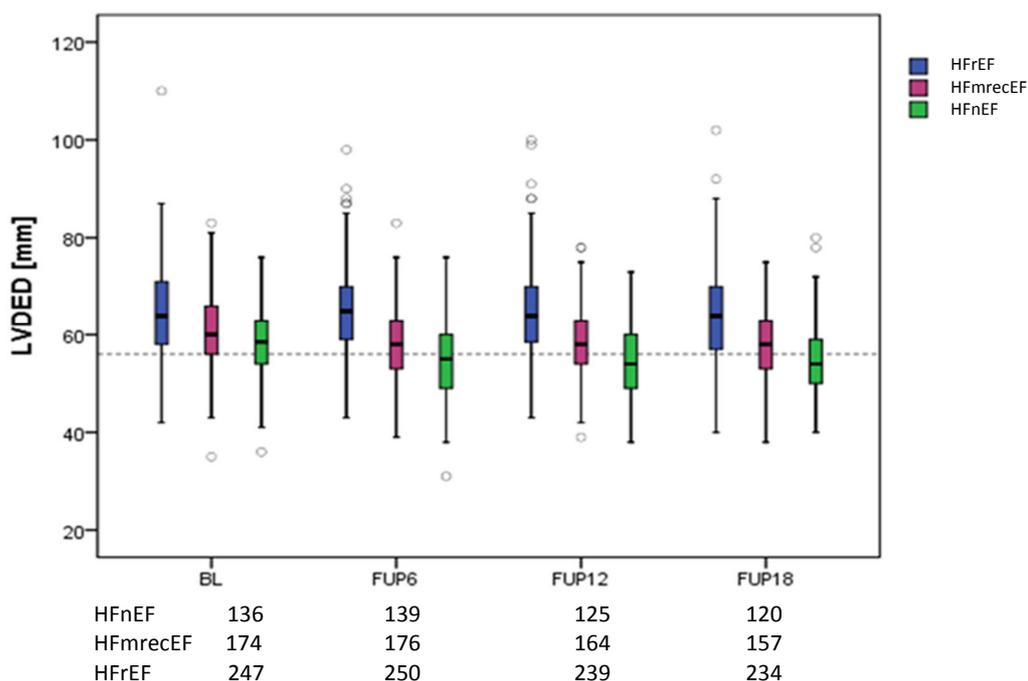


Abbildung 13: Longitudinale Veränderungen des linksventrikulären end-diastolischen Diameters gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation.

BL, Baseline; FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP12, Follow-up nach 12 Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten. LVEDD, linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

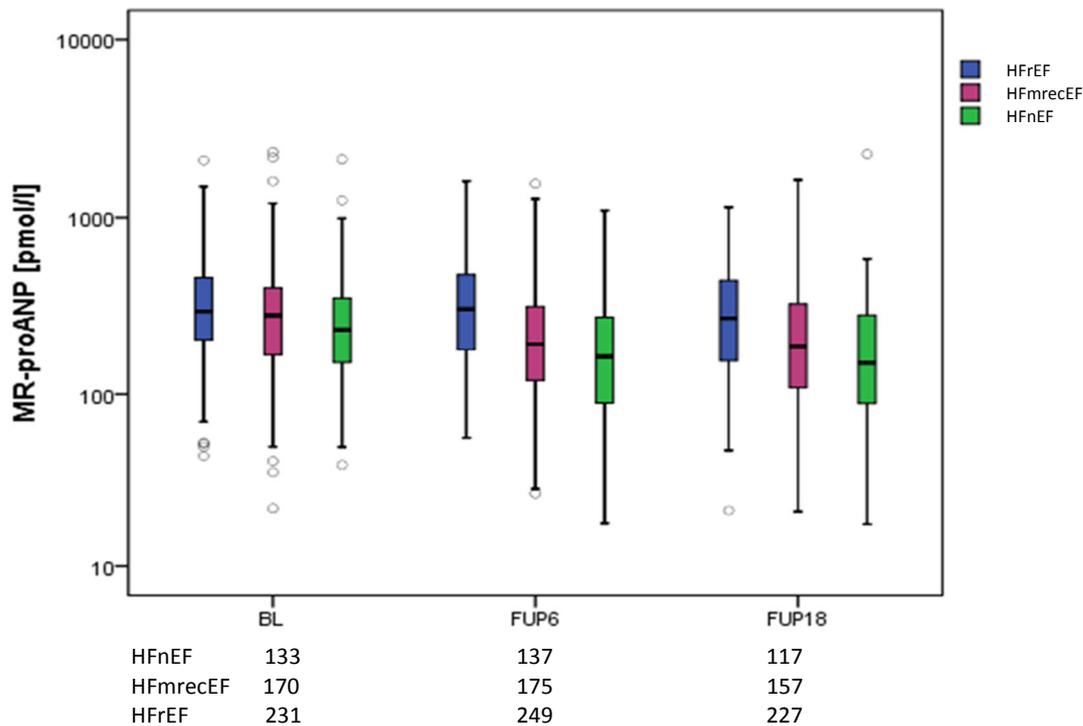


Abbildung 14: Longitudinale Veränderungen des mittregionalen proatrialen natriuretischen Peptids gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation. BL, Baseline; FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten. MR-proANP, mittregionales proatriales natriuretisches Peptid; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF, HF_mrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF, HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

Trotz der geringen durchschnittlichen Änderungen im Langzeitverlauf in den bestehenden Subgruppen, kam es zwischen sechs und achtzehn Monaten dennoch bei einem bedeutenden Anteil an Patienten zu einem Wechsel zwischen den LVEF-Gruppen. Bei insgesamt 30 HF_nEF Patienten verringerte sich zwischen sechs und achtzehn Monaten die LVEF auf $\leq 50\%$ und bei 32 HF_mrecEF Patienten auf $\leq 40\%$. Dagegen verbesserte sich die LVEF bei 63 HF_mrecEF Teilnehmern auf $>50\%$ und in 89 HF_rEF auf $>40\%$ (detaillierte Darstellung siehe Abbildung 15). Dabei hatten HF_nEF Patienten mit einem LVEF-Abfall auf $\leq 50\%$ prozentual häufiger einen stationären Aufenthalt zwischen sechs und achtzehn Monaten im Vergleich zu Patienten mit konstanter LVEF $>50\%$. Analog mussten HF_rEF Patienten mit Steigerung der LVEF auf $>40\%$ seltener erneut stationär behandelt werden, als Patienten mit dauerhaft reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion. Um den Einfluss einer erneuten Hospitalisierung auf den Verlauf der Parameter LVEF, LVEDD und MR-proANP zwischen sechs und achtzehn Monaten zu analysieren, wurden zunächst Veränderungen in allen drei Subgruppen, jeweils unterteilt

in Patienten mit und ohne erneuten Krankenhausaufenthalt, untersucht (siehe Abbildung 16-18).

Hier zeigte sich lediglich zwischen HF_nEF Patienten mit und ohne erneute Hospitalisierung ein signifikanter Unterschied im LVEF-Verlauf. In einem allgemeinen Modell zur Abschätzung des Einflusses einer Hospitalisierung zwischen sechs und achtzehn Monaten zeigte sich, dass sowohl die LVEF-Subgruppe, als auch eine Hospitalisierung, keinen signifikanten Einfluss auf die Änderung der untersuchten Variablen hat. Weiterhin konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen der LVEF-Subgruppe und mindestens einer Hospitalisierung im Beobachtungszeitraum gefunden werden, sodass sich der Einfluss einer Hospitalisierung auf den weiteren Verlauf in den drei Subgruppen nicht unterschied.

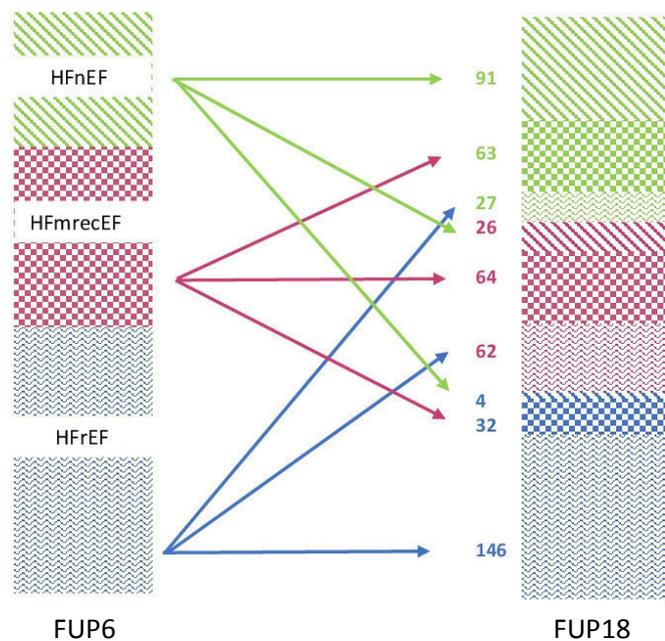


Abbildung 15: Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen sechs und achtzehn Monaten

FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HF_{mrec}EF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HF_nEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

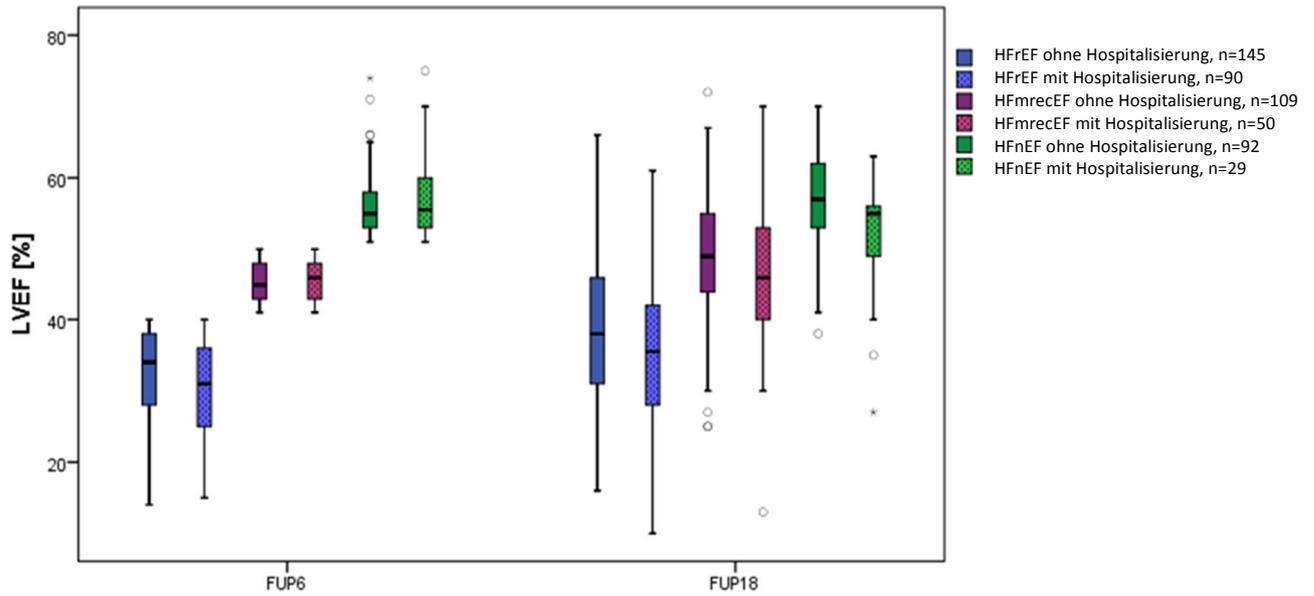


Abbildung 16: Longitudinale Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.

FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

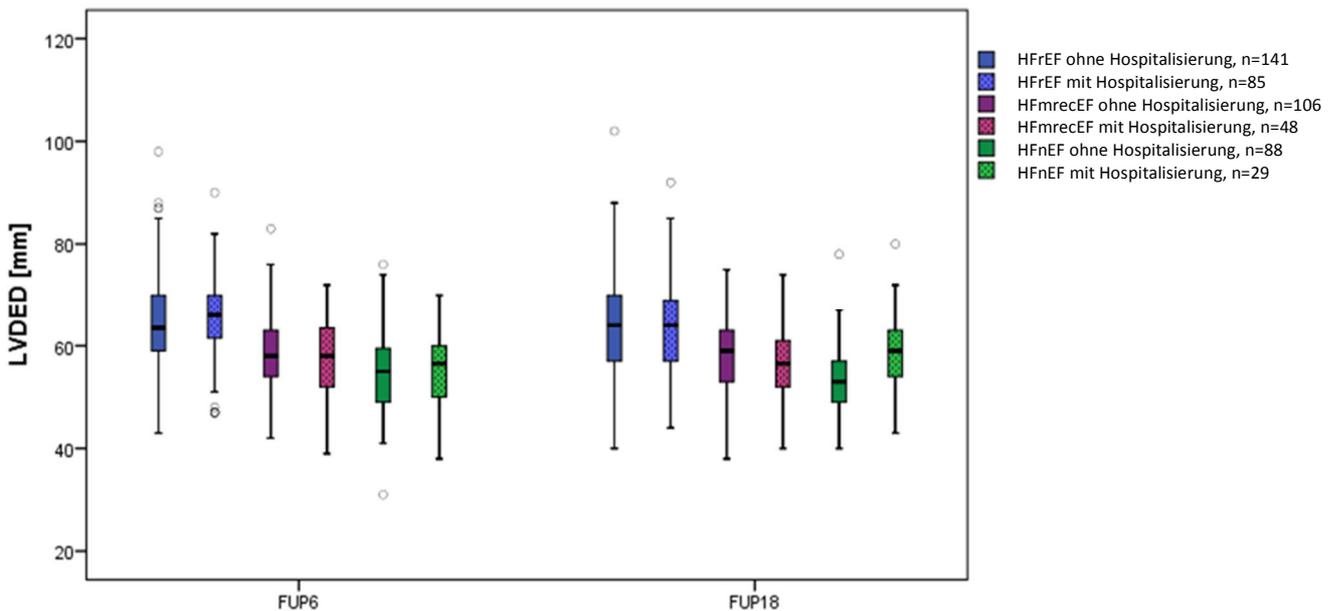


Abbildung 17 Longitudinale Veränderungen des linksventrikulären end-diastolischen Diameters gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.

FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten; LVDED, linksventrikulärer end-diastolischer Diameter; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

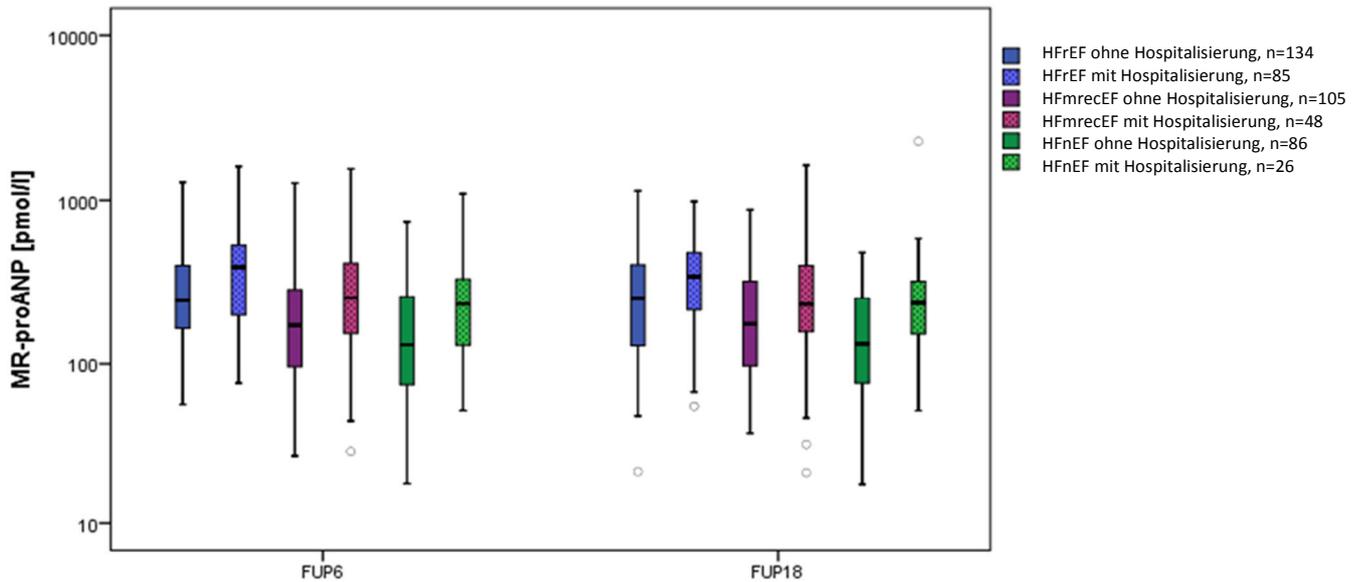


Abbildung 18: Longitudinale Veränderungen des mittregionalen proatrialen natriuretischen Peptids gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.

FUP6, Follow-up nach sechs Monaten; FUP18, Follow-up nach 18 Monaten; MR-proANP, mittregionales proatriales natriuretisches Peptid; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF; HFmrecEF, Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF; HFnEF, Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, longitudinale Veränderungen der linksventrikulären Pumpfunktion nach akuter Dekompensation aufgrund systolischer Herzinsuffizienz, sowie begleitende echokardiographische und laborchemische Veränderungen zu beschreiben, deren prognostische Relevanz zu untersuchen und mögliche Prädiktoren zu ermitteln. Die wesentlichen Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst und werden anschließend diskutiert:

1. Eine Verbesserung beziehungsweise Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion nach akuter kardialer Dekompensation konnte bei einer bedeutenden Zahl der Patienten der untersuchten INH-Population beobachtet werden.
2. Neben einer Verbesserung der kardialen Pumpfunktion kam es zudem zu morphologischen Veränderungen, die bei einem Teil der HF_nEF und HF_mrecEF Patienten zu einer Normalisierung der linksventrikulären Größe führten. Zudem wurde bemerkenswerterweise die systolische Funktionsverbesserung bei HF_nEF Patienten von einer Verbesserung diastolischer Funktionsgrößen begleitet.
3. Eine Normalisierung/Verbesserung der kardialen Funktion ging mit signifikanten Änderungen der Biomarkerspiegel einher. Trotz ausgeprägter Reduktion kam es allerdings oftmals nicht zu einer völligen Normalisierung der Plasmaspiegel.
4. Eine Normalisierung der systolischen LV-Funktion war mit einer deutlichen Reduktion von Mortalität und Rehospitalisierungen im Vergleich zu Patienten mit persistierend eingeschränkter LVEF assoziiert.
5. Als unabhängige Prädiktoren, die eine LVEF Erholung vorhersagen, konnten eine Dauer der Herzinsuffizienz <1 Jahr, ein erhöhter arterieller Blutdruck, sowie eine höhere Ausgangs-LVEF, ermittelt werden. Dagegen reduzierten eine ischämische Herzerkrankung und große linksventrikuläre Diameter die Wahrscheinlichkeit einer LVEF-Verbesserung bzw. -Normalisierung.
6. Im Langzeitverlauf zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation zeigte sich bei über einem Drittel der Patienten eine weitere Änderung der LVEF, die mit einem entsprechenden Subgruppenwechsel einherging. Eine erneute Rehospitalisierung hatte dabei keinen negativen Einfluss auf die LVEF Veränderungen.

4.1 *Verbesserung der systolischen Funktion nach akuter kardialer Dekompensation*

In dem untersuchten Studienkollektiv von Patienten mit serieller Echokardiographie nach akuter kardialer Dekompensation und systolischer Herzinsuffizienz normalisierte sich bei 23% der Teilnehmer die linksventrikuläre systolische Funktion innerhalb von sechs Monaten. Bei 31% der Patienten konnte eine Verbesserung der LVEF auf >40-50% festgestellt werden.

Clarke et al. berichteten in ihrer Analyse bei 21,2% der Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden und eine reduzierte LVEF $\leq 40\%$ zu Studienbeginn hatten, eine Verbesserung der LVEF $>40\%$ in durchschnittlich einem Jahr [112]. In einer aktuellen prospektiven Studie von Lupon et al. konnte bei 24,8% der hospitalisierten Patienten mit LVEF $<45\%$ eine Verbesserung auf $\geq 45\%$ ebenfalls innerhalb eines Jahres beobachtet werden. In einer zusätzlichen Analyse gruppierten die Autoren ihr Studienkollektiv gemäß der neuen ESC Klassifikation für Patienten mit Herzinsuffizienz in Patienten mit HF_rEF, HF_mrEF und HF_pEF. Dabei hatten 13,9% der HF_rEF Patienten nach einem Jahr HF_pEF und 22,6% HF_mrEF [113].

Wilcox et al. definierten in IMPROVE-HF die Veränderungen der LVEF anhand der absoluten Verbesserung ($<0\%$, $0\leq 10\%$ und $>10\%$). Nach zwei Jahren hatte sich die LVEF bei 28,6% der ambulant betreuten Patienten mit initialer LVEF $\leq 35\%$ um über 10% auf durchschnittlich 46,2% verbessert [115].

Der große Patientenanteil mit verbesserter oder normalisierter systolischer Funktion nach sechs Monaten in der vorliegenden Analyse ist vermutlich teilweise auch auf die Zusammensetzung beziehungsweise Auswahl des Patientenkollektivs zurück zu führen. Da nur Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation überlebten und serielle echokardiographische Untersuchungen vorliegen hatten, wurden sehr kranke Patienten mit kurzer Lebenserwartung a priori nicht eingeschlossen. Weiterhin mussten Patienten persönlich zur Follow-up Visite in der Studienambulanz erscheinen, damit eine Echokardiographie durchgeführt werden konnte. Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund eines fragilen Gesundheitszustands kamen seltener zur Nachuntersuchung und führten das Follow-up telefonisch durch, ohne die Möglichkeit zur Echokardiographie. Dies wird auch durch den Vergleich der nicht eingeschlossenen INH-Patienten mit der Studienkohorte bestätigt. Die in unserer post-hoc

Analyse nicht berücksichtigten Patienten waren signifikant älter und häufiger in NYHA-Klasse III oder IV und damit durch die Symptome der Herzinsuffizienz stärker beeinträchtigt, als die Teilnehmer der Studienkohorte. Trotz eines möglicherweise Ungleichgewichts zugunsten gesünderer Patienten durch die beschriebene Patientenselektion, konnte dennoch gezeigt werden, dass bei einem relevanten Teil von Patienten nach akuter kardialer Dekompensation und systolischer Herzinsuffizienz es zu einer bedeutenden Verbesserung der LVEF innerhalb von sechs Monaten kommt.

4.2 *Patientencharakteristika*

Die gesamte aus einer randomisierten Studie rekrutierte Studienpopulation unterschied sich hinsichtlich ihrer Demographie von Patienten aus früheren Registerstudien zur akuten Herzinsuffizienz. Das vorliegende Kollektiv war durchschnittlich 66 ± 12 Jahre alt und überwiegend männlich (74,2%). Der Altersdurchschnitt in europäischen und amerikanischen Herzinsuffizienz-Registern war mit 70-72 Jahren höher und der Anteil weiblicher Teilnehmer größer (39-52%) [31-33]. Unterschiede im Geschlechterverhältnis und Alter liegen vermutlich vor allem darin begründet, dass in der vorliegenden Studie nur Patienten mit einer bei Entlassung persistierend reduzierten LVEF nach akuter kardialer Dekompensation berücksichtigt wurden. Weiterhin ist das niedrigere Durchschnittsalter auch auf die Auswahl von Patienten zurück zu führen, die mindestens sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation überlebten. Somit wurden ältere und aufgrund zahlreicher Komorbiditäten kränkere Menschen vermutlich häufiger nicht berücksichtigt.

Die Patientencharakteristika der Studienpopulation stimmen allerdings sehr gut mit Kollektiven überein, die ebenfalls mit reduzierter LVEF nach stationärem Aufenthalt hinsichtlich Veränderungen der systolischen Funktion untersucht wurden. Bei Lupon et al. betrug das Durchschnittsalter 65 ± 12 Jahre, 78% der Teilnehmer waren männlich und die mittlere LVEF zu Studienbeginn war mit $29\pm 8\%$ und der Anteil ischämischer Ursachen der Herzinsuffizienz mit 56,9% vergleichbar mit der vorliegenden Kohorte (LVEF $30\pm 8\%$, ischämische Ursachen 46,8%). Patienten mit normalisierter LVEF innerhalb eines Jahres waren jünger, häufiger weiblich und hatten seltener ischämische Herzerkrankungen als zugrundeliegende Ursache, sowie eine kürzere Dauer der Herzinsuffizienz [113]. In der untersuchten Studienkohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Komorbiditäten. Bei Lupon et al. und Binkley et al. wurden niedrigere Prävalenzen für Diabetes mellitus bei HFrecEF beschrieben [107, 113].

4.3 *Begleitende Veränderungen*

4.3.1 *Laborchemische Biomarker*

Natriuretische Peptide

Bereits bei Entlassung aus dem Krankenhaus ergaben sich zwischen den Subgruppen deutliche Unterschiede in den Konzentrationen der natriuretischen Peptide. HF_nEF und HF_mrecEF hatten signifikant niedrigere NT-proBNP und MR-proANP-Spiegel als HF_rEF Patienten und wiesen im weiteren Verlauf eine deutlichere Reduktion der Plasmaspiegel auf.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen werden bei Lupon et al. für HF_rrecEF Patienten niedrigerer NT-proBNP Konzentrationen am Ende des stationären Aufenthaltes im Vergleich zu HF_rEF Teilnehmern berichtet [113].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der natriuretischen Peptide vor Entlassung einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität und Rehospitalisierung nach akuter Herzinsuffizienz darstellt [63-66]. Metra et al. untersuchten Veränderungen von Biomarkerspiegeln nach akuter Herzinsuffizienz und beschrieben 24h nach Therapiebeginn einen Abfall der NT-proBNP Konzentration (von 4.421pg/ml auf 3.437pg/ml), die nach 48h einen Tiefstwert (2.703pg/ml) erreichte und bis zur Entlassung stabil auf diesem Niveau blieb. In einer Analyse zur prognostischen Aussagekraft der Messwerte zu verschiedenen Zeitpunkten während des stationären Aufenthaltes, sowie prozentualer Veränderungen zwischen diesen, resultierte ebenfalls die Bestimmung vor Entlassung als stärkster Prädiktor für Tod und Rehospitalisierung [118].

Latini et al. analysierten die prognostische Bedeutung von Veränderungen der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz und LVEF <40% aus dem Val-HeFT Trial. Dabei war ein Abfall der BNP Konzentration unter den BL-Median von 97 pg/mL innerhalb von vier beziehungsweise zwölf Monaten mit einer signifikanten Reduktion von Mortalität und Morbidität im Vergleich zu Patienten mit steigenden oder konstant erhöhten Biomarkerspiegeln verbunden [119].

Dass die natriuretischen Peptide nicht nur mit Mortalität und Rehospitalisierung, sondern auch mit reversem Remodeling assoziiert sind, konnte eine Subgruppen-Analyse der ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) Studie zeigen. Patienten, die mit dem

Ziel einer NT-proBNP Reduktion <1000 pg/mL behandelt wurden, hatten innerhalb von zehn Monaten eine deutlich bessere LVEF und linksventrikuläre Volumenindices, als Teilnehmer mit Standardtherapie, deren NT-proBNP Spiegel unverändert blieben. Je niedriger die erreichte NT-proBNP Konzentration war, desto wahrscheinlicher konnte reverses Remodeling beobachtet werden [120].

Vor diesem Hintergrund weisen in dem vorliegenden Kollektiv die niedrigeren Plasmaspiegel bei HF_nEF und HF_mrecEF vor Entlassung bereits auf eine günstigere Langzeitprognose und die deutliche Reduktion auf eine Verbesserung der hämodynamischen Situation durch reverses Remodeling hin.

Trotz bedeutender Änderungen der NT-proBNP und MR-proANP Konzentrationen, zeigten sich sechs Monate nach kardialer Dekompensation bei einem Großteil der Studienteilnehmer weiterhin erhöhte Plasmaspiegel. Basuray et al. berichteten ebenfalls, dass 30% der Patienten mit normalisierter LVEF BNP-Spiegel über der 95. Perzentile hatten [111]. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine Verbesserung beziehungsweise Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion mit einer deutlichen Reduktion der natriuretischen Peptide und damit der myokardialen Druck- und Volumenbelastung einhergeht. Allerdings kommt es bei einem Großteil der HF_nEF und HF_mrecEF Patienten nicht zu einer völligen Normalisierung der Plasmaspiegel. Dies legt die Vermutung nahe, dass es nicht zu einer völligen Erholung der kardialen Funktion auch auf molekularer Ebene im Sinne eines echten Recovery kommt, sondern vielmehr von einer Remission der Funktionsstörung auszugehen ist. Das Vorliegen weiterer Komorbiditäten, wie Vorhofflimmern oder eine Niereninsuffizienz, könnte allerdings ebenso die anhaltend erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen mitbedingen, sodass letztlich unklar bleibt, ob die kardiale Funktionseinschränkung oder weitere Begleiterkrankungen ursächlich für die erhöhten Plasmaspiegel sind.

Troponin

Es konnte gezeigt werden, dass nahezu alle Patienten zum BL-Zeitpunkt messbare cTnI-Spiegel aufwiesen, wobei diese bei 30% der gesamten Kohorte noch bei Entlassung erhöht waren ($>0,06$ ng/ml). Im Verlauf von sechs Monaten konnte bei HF_nEF und HF_mrecEF Patienten eine signifikant größere Reduktion von cTnI beobachtet werden, sodass lediglich 6,9 % der HF_nEF

und 12,4% der HFmrecEF Teilnehmer noch pathologisch erhöhte cTnI-Konzentrationen hatten (HFrefEF 19,6%).

Analog zu diesen Ergebnissen konnten Biolo et al. zeigen, dass eine Episode akuter Herzinsuffizienz mit einem vorübergehenden Anstieg der Troponin I Plasmaspiegel einhergeht. 98% der Patienten hatten messbare Troponin I-Konzentrationen ($>0,006$ ng/ml), die bei 49% der Teilnehmer erhöht waren [121].

Erhöhte Troponin I und T Spiegel korrelieren mit einer progredienten Verschlechterung der systolischen Funktion und einer reduzierten Lebenserwartung bei Patienten mit Herzinsuffizienz [68, 70-72]. Eine Reduktion im Verlauf ist mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert, verglichen mit Patienten mit permanent erhöhten Konzentrationen [73, 74, 122]. Patienten mit steigenden cTnI Konzentrationen innerhalb von sechs Monaten nach akuter Herzinsuffizienz hatten zudem eine hohe Rate an kardiovaskulär bedingten stationären Wiederaufnahmen [123].

Wallenborn et al. konnten weiterhin zeigen, dass niedrige cTnI Konzentrationen im Follow-up mit einer signifikanten Zunahme der LVEF, sowie Abnahme des LVEDD und des Gradienten über der Trikuspidalklappe assoziiert waren. Niedrige Troponin I Konzentrationen waren in einer koreanischen Registerstudie unabhängig prädiktiv für eine Erholung der systolischen Funktion nach Myokardinfarkt [124].

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine häufige und bedeutende myokardiale Schädigung, quantifiziert anhand der myofibrillären Proteine Troponin I und T, zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion und Struktur, sowie des klinischen Outcomes führt. Umgekehrt haben Patienten mit geringerer myokardialer Schädigung eine höhere Wahrscheinlichkeit für reverses Remodeling mit Verbesserung oder Normalisierung der ventrikulären Form und Funktion und damit eine deutlich bessere Langzeitprognose.

4.3.2 Echokardiographische Parameter

Eine serielle, detaillierte echokardiographische Erhebung sowohl systolischer, als auch diastolischer Parameter im Zusammenhang mit myokardialer Erholung erfolgte nach aktuellem Stand bisher in keiner publizierten Arbeit und ist damit als bedeutende Stärke/Errungenschaft der vorliegenden Studie anzusehen.

Systolische Funktion und linksventrikuläre Größen

Die Veränderungen der systolischen Funktion und linksventrikulären Größen durch reverses Remodeling infolge kardialer Resynchronisationstherapie oder medikamentöser Behandlung wurden bereits mehrfach beschrieben [49, 93, 125, 126]. Merlo et al. berichteten bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie neben einer Normalisierung der LVEF nach 24 Monaten eine Normalisierung der linksventrikulären Diameter und Volumina. Bei Patienten, die im weiteren Verlauf eine Verschlechterung der kardialen Funktion erfuhren, zeigte sich eine deutlich Zunahme der linksventrikulären Durchmesser und Volumina [109]. Eine Studie zur Langzeitbeobachtung nach Betablocker-Therapie konnte bei Patienten mit normalisierter LVEF ebenfalls signifikant niedrigere LVEDD nachweisen, im Vergleich zu Patienten mit einer Verschlechterung der systolischen Funktion im Langzeitverlauf [127].

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnte neben einer Verbesserung/Normalisierung der systolischen Funktion eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Diameter als Surrogatmarker der linksventrikulären Morphologie beobachten. Bei HFrEF Patienten hingegen zeigte sich keine signifikante Änderung des LVEDD. Außerdem kam es zu einer deutlichen Abnahme des linksatrialen Diameters und einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie in HFnEF und HFmrecEF Patienten. Insgesamt führten die beschriebenen Veränderungen in über 55% der HFnEF und 40% der HFmrecEF Patienten zu einer Normalisierung der linksventrikulären Größe.

Diastolische Funktion

Im Gegensatz zur systolischen Funktion wurde die diastolische Funktion in klinischen Studien bislang selten zur Patientenidentifizierung oder der Beurteilung des Therapieerfolgs beziehungsweise des natürlichen Verlaufs herangezogen, sodass für einen Vergleich wenige Daten existieren.

In der vorliegenden Analyse konnte erstmals in HFnEF Patienten parallel zur Erholung der systolischen Funktion auch eine signifikante Verbesserung relevanter diastolischer Funktionsparameter demonstriert werden, sodass HFnEF Patienten gegenüber HFrEF nach sechs Monaten eine signifikant verbesserte diastolische Funktion hatten. Weiterhin konnte eine günstige Entwicklung des Verhältnisses E/e' unter HFnEF und HFmrecEF Teilnehmern beobachtet werden, sodass eine Reduktion linksventrikulärer Füllungsdrücke angenommen

werden kann. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass reverses Remodeling auch von einer bedeutenden Verbesserung diastolischer Funktionsparameter begleitet sein kann. Diese Befunde passen zu einem Bericht von St John Sutton et al., die günstige und langanhaltende Veränderungen der kardialen Struktur und Funktion speziell nach CRT-Implantation beschrieben. Dabei hatten Patienten zwölf Monate nach CRT-Implantation nicht nur eine Verbesserung der LV systolischen Funktion und signifikante LV Volumenreduktion, sondern auch eine verlängerte LV Füllungszeit und ein reduziertes Verhältnis von E/A [128].

Traversi et al. konnte 1996 die prognostische Bedeutung der Erholung der Diastole von einer restriktiven Funktionsstörung zeigen. Patienten mit persistierender restriktiver linksventrikulärer Funktionsstörung über sechs Monate hatten eine deutlich höhere Mortalitätsrate, als Patienten mit verbesserter diastolischer Funktion (nicht-restriktive diastolische Funktion definiert als E/A <1 oder Dezelerationszeit >130 ms) [129], [130, 131].

Die beobachteten Veränderungen der diastolischen Parameter bei HFnEF Patienten sind vermutlich als Ausdruck einer verbesserten ventrikulären Hämodynamik und Compliance zu werten und sprechen für eine globale Verbesserung der kardialen Funktion.

Die im vorherigen Abschnitt diskutierten Ergebnisse zeigen erstmals, dass eine Normalisierung/Verbesserung der systolischen Funktion und der Ventrikelmorphologie nicht nur mit einer Reduktion LV-Volumina, einer systolischen Funktionsverbesserung, sowie Reduktion kardialer Biomarker, sondern auch mit einer signifikanten diastolischen Funktionsverbesserung einhergeht. Diese Beobachtungen passen zum aktuellen Stand der Forschung: in der aktuellen Literatur wird reverses Remodeling als ein komplexer Prozess beschrieben, der sich sowohl auf morphologischer, funktioneller und molekularer Ebene manifestiert. Häufig kommt es allerdings nicht zu einer Regeneration auf allen beschriebenen Ebenen, sodass in diesen Fällen lediglich von einer Remission der Funktionsstörung auszugehen ist, als vielmehr von einer vollständigen Erholung der kardialen Funktion im Sinne einer echten Heilung.

4.4 *Prädiktoren einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion*

Unter den BL-Variablen resultierten als unabhängige Prädiktoren für eine Verbesserung beziehungsweise Normalisierung der LVEF eine kurze Erkrankungsdauer, eine höhere BL-LVEF und ein höherer mittlerer arterieller Blutdruck. Prognostisch ungünstig hingegen waren eine ischämische Ursache der Herzinsuffizienz, sowie ein größerer linksventrikulärer Durchmesser.

Eine Krankheitsdauer <1 Jahr resultierte dabei als stärkster Prädiktor für eine Erholung der LVEF, wohingegen ischämische Ursachen den größten negativ-prädiktiven Wert aufwiesen. Bei Lupon et al. werden ebenfalls eine nicht-ischämische Ätiologie und eine Dauer der Herzinsuffizienz <12 Monate als positive Prädiktoren für reverses Remodeling beschrieben [132]. Auch in IMPROVE-HF war eine nicht-ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz unabhängiger Prädiktor für eine LVEF Verbesserung >10% bei ambulant betreuten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Möglichkeit zu einer Erholung der kardialen Funktion und Struktur durch reverses Remodeling, stark von Art und Ausmaß der myokardialen Schädigung abhängt, welches wiederum durch die zugrundeliegende Pathologie und die Dauer der Erkrankung beeinflusst wird. Dieser Zusammenhang zwischen zugrundeliegender Ätiologie und reversen Remodeling konnte ebenfalls in Studien zum Effekt kardialer Resynchronisationstherapie auf die kardiale Funktion und Struktur beobachtet werden. Dabei zeigten Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ein deutlich besseres Ansprechen nach CRT-Implantation als Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie [104, 133].

Weiterhin war ein erhöhter arterieller Blutdruck mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer LVEF Verbesserung assoziiert. In einer Studie von Clarke et al. hatten HFrEF Patienten mit arterieller Hypertonie unter Betablocker-Therapie eine größere Wahrscheinlichkeit für einen Übergang zu HFpEF (LVEF>40%) [112]. Ebenso war in früheren Untersuchungen ein höherer arterieller Blutdruck mit einer Erholung der systolischen Funktion bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie assoziiert [107, 108]. Dieser Zusammenhang lässt sich vermutlich durch ein gutes Ansprechen nachlastsenkender Medikamente, wie ACE-Hemmer und Betablocker, bei Patienten mit arterieller Hypertonie erklären [134]. Einen unabhängigen Einfluss einer Therapie mit Betablockern auf eine LVEF Normalisierung, wie er in zwei Studien berichtet wurde [112, 114], ließ sich in unserer Analyse nicht nachweisen.

Ergebnisse aus einem chinesischen Register, welches Patienten mit neu-diagnostizierten, nicht-ischämischer Kardiomyopathie untersuchte, ergaben unter anderen einen niedrigeren end-diastolischen Durchmesser und eine höhere Ausgangs-LVEF als prognostisch günstig für das Erreichen einer LVEF Normalisierung [108]. Die Beobachtung der echokardiographischen Parameter LVEF und LVEDD aus der vorliegenden Analyse stimmen mit diesen Ergebnissen überein.

Geringere linksventrikuläre Dimensionen und eine höhere Ausgangs-LVEF in der vorliegenden Studie lassen sich interpretieren als Zustand, der mit einer geringeren Vorschädigung und damit größerer Reversibilität und erhöhten Wahrscheinlichkeit für reverses Remodeling einhergeht.

Trotz der großen Bedeutung von Komorbiditäten für die Progression der Herzinsuffizienz war das Vorliegen von Begleiterkrankungen nicht mit einer LVEF Verbesserung assoziiert. Selbst nach Adjustierung für Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern, zeigte sich das berechnete Modell stabil. Ebenfalls ohne Einfluss auf eine LVEF Verbesserung blieben Komorbiditäten in der IMPROVE HF Studie [115].

Ebenso fanden – trotz bedeutender demographischer Unterschiede zwischen HF_rEF und HF_nEF – Geschlecht und Lebensalter im finalen Modell keine Berücksichtigung. Dies ist möglicherweise durch hohe Korrelationen zwischen zugrundeliegender Ätiologie, Geschlecht und Lebensalter zu erklären. So sind Patienten mit ischämischer Herzerkrankung häufiger männlich, wohingegen Frauen häufiger nicht-ischämische Ursachen der Herzinsuffizienz und ein höheres Erkrankungsalter aufweisen. Ungeachtet der etablierten prognostischen Bedeutung der Biomarker konnten wir unter den von uns untersuchten Biomarkern keinen unabhängigen laborchemischen Prädiktor einer LVEF Normalisierung ermitteln. Im Versuch von Lupon et al., mittels verschiedener Biomarker einen Score zur Vorhersage des reversen Remodelings abzuleiten, ergab sich lediglich die lösliche Form des ST2-Rezeptors als unabhängiger Prädiktor [132].

4.5 *Prognostische Bedeutung von Veränderungen der linksventrikulären Funktion*

4.5.1 *Mortalität*

Die positiven Auswirkungen auf das Langzeitüberleben, die mit einer Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion verbunden sind, wurden bereits in mehreren Analysen nachgewiesen [109-111, 113, 114]. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass HF_nEF Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber HF_rEF und HF_mrecEF Patienten hatten, wohingegen sich für HF_mrecEF und HF_rEF ein vergleichbares Mortalitätsrisiko ergab. Studien zum Outcome von Patienten mit HF_mrecEF existieren bisher nur vereinzelt und beziehen sich auf ein sehr inhomogenes Patientenkollektiv. Unter ambulanten Patienten, welche zu verschiedenen Zeitpunkten während des natürlichen Krankheitsverlaufs rekrutiert wurden, berichten zwei Analysen ein niedrigeres Mortalitätsrisiko für HF_mrecEF gegenüber HF_rEF [135, 136]. Diese Ergebnisse sind allerdings nur eingeschränkt mit den vorliegenden Resultaten vergleichbar, da die vorliegenden Analysen sich auf Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz nach akuter kardialer Dekompensation beziehen, die dadurch bereits eine sehr eingeschränkte Prognose hatten. HF_mrecEF Teilnehmer aus diesem Kollektiv, die nur eine Verbesserung, aber keine vollständige Normalisierung der systolischen Funktion erreichen konnten, hatten keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu HF_rEF Patienten.

4.5.2 *Rehospitalisierung*

Patienten mit normalisierter LVEF hatten in der vorliegenden Analyse neben einer niedrigeren Mortalitätsrate ebenfalls ein reduziertes Risiko für erneute stationäre Aufenthalte verglichen mit HF_rEF Patienten. Dabei war sowohl die Häufigkeit der durch Herzinsuffizienz, als auch der kardiovaskulär bedingten Rehospitalisierungen reduziert. Für Patienten mit HF_mrecEF fanden wir im Vergleich zu HF_rEF eine geringere Anzahl stationärer Aufenthalte aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen berichteten zwei Untersuchungen niedrigere Inzidenzen sowohl für kardiovaskuläre als auch Herzinsuffizienz-assoziierte Rehospitalisierungen für HF_nEF im Vergleich zu HF_rEF Patienten [110, 113]. HF_mrecEF Patienten hatten bei Rastogi et al. ebenfalls signifikant weniger kardial bedingte stationäre Aufenthalte als HF_rEF Patienten [136].

Bezüglich des kombinierten primären Endpunktes, definiert als Zeit bis zum Eintreten des ersten unerwünschten Ereignisses (Rehospitalisierung jeder Ursache oder Tod), ergab sich eine signifikante Risikoreduktion für HFnEF im Vergleich zu HFrEF. Analog dazu beschrieben Lupon et al. ein signifikant höheres Risiko für HFrEF Patienten für das Eintreten von kardiovaskulär bedingtem Tod oder Herzinsuffizienz-assoziiierter Rehospitalisierung gegenüber HFnEF [113].

Insgesamt konnte bei Patienten mit normalisierter LVEF eine günstigere Prognose bezüglich Langzeitüberleben und erneuter stationärer Aufenthalte beobachtet werden. Für HFmrecEF Patienten zeigte sich zwar im Vergleich zu HFrEF Patienten eine reduzierte Häufigkeit erneuter kardiovaskulär verursachter Krankenhausaufenthalte, allerdings kein signifikanter Überlebensvorteil. Im kontinuierlichen Prozess der Erholung der linksventrikulären Funktion handelt es sich bei HFmrecEF möglicherweise um ein Übergangsstadium von HFrEF zu HFnEF mit reduzierten/verringert Morbidität, aber weiterhin hoher Mortalität.

4.6 Langzeitverlauf

Die vorliegende Analyse ergab, dass die größten Veränderungen der systolischen Funktion bis zum ersten Follow-up nach sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation stattfanden. Zwischen sechs und achtzehn Monaten ließen sich noch leichte Änderungen von durchschnittlich 2-5% bei HFmrecEF und HFrEF Patienten beobachten. Eine Analyse von Cioffi et al. ergab ebenfalls die größte Inzidenz einer LVEF Verbesserung innerhalb von sechs Monaten [137]. Eine post-hoc Analyse der Val-HeFT Studie zur Charakterisierung von Patienten mit verbesserter systolischer Funktion konnte erste unterschiedliche Entwicklungen im Ausmaß der LVEF-Veränderung nach 4 Monaten beobachten [114].

Dennoch kam es bei circa einem Drittel der HFrEF und HFmrecEF Patienten zwischen sechs und achtzehn Monaten zu einer Steigerung der LVEF und damit einhergehendem „Wechsel“ der LVEF-Subgruppe. 21% der HFrEF und 18% der HFmrecEF Patienten hingegen erfuhr in diesem Zeitraum eine deutliche Verschlechterung der systolischen Funktion.

Analysen von de Groote et al. und Nadruz et al. berichteten ähnliche Ergebnisse im Langzeitverlauf. Dreiviertel der Patienten mit normalisierter LVEF wiesen auch nach über acht Jahre noch eine erhaltene LVEF ($\geq 45\%$) auf. Patienten mit HFmrecEF zeigten ebenfalls in 71% der Fälle eine unveränderte LVEF nach 2,5 Jahren [135].

14% der Patienten mit HFmrecEF erfuhr eine deutliche Verschlechterung der systolischen Funktion innerhalb von durchschnittlich 2,5 Jahren; in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz lag der Anteil bei 26% innerhalb von acht Jahren [127]. In der vorliegenden Analyse konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer erneuten Hospitalisierung auf den weiteren Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des end-diastolischen Diameters gezeigt werden. Ebenso ergaben sich sowohl bei Patienten mit, als auch ohne erneuten Krankenhausaufenthalt keine signifikanten Konzentrationsänderungen von MR-proANP zwischen sechs und achtzehn Monaten, sodass auch Patienten mit normalisierter LVEF ohne erneute Hospitalisierung langfristig keine weitere Reduktion der Plasmaspiegel erreichen konnten. Allerdings war in dieser post-hoc Analyse die genaue Bestimmung sowohl der Häufigkeit, als auch Schwere der kardialen Dekompensation, die zu erneuten Krankenhausaufenthalten führte, nur unzureichend möglich. Vor dem Hintergrund, dass die Dauer der Herzinsuffizienz, welche bei zunehmender

Krankheitsdauer mit häufigeren Dekompensationen und damit verbundenen Hospitalisierungen assoziiert ist/einhergeht, ein wesentlicher Prädiktor für Veränderungen der LVEF darstellt, sollten diese Vorgänge an einer größeren Kohorte prospektiv untersucht werden.

4.7 *Klinische Bedeutung und Ausblick*

Nach akuter kardialer Dekompensation erfährt ein bedeutender Anteil an Patienten mit reduzierter LVEF eine Verbesserung beziehungsweise Normalisierung der systolischen Funktion. Damit geht nicht nur eine Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik einher, sondern ein deutlich besseres Langzeitüberleben mit reduziertem Risiko für erneute stationäre Aufenthalte. Dennoch erleben 29% der HF_nEF Patienten mindestens eine Rehospitalisierung im weiteren Krankheitsverlauf und ein Großteil der Patienten weist trotz Erholung der systolischen Funktion weiterhin deutlich erhöhte Biomarkerspiegel auf. Somit ist davon auszugehen, dass es sich bei den meisten Patienten nicht um eine komplette Erholung im Sinne einer Heilung handelt, sondern vielmehr um eine Remission, die das künftige Wiederauftreten der Herzinsuffizienz-Symptomatik nicht verhindern kann. Herzinsuffizienzmedikamente mit protektiver Wirkung wie ACE-Hemmer oder Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten können helfen erneute Dekompensationen zu vermeiden. Selbst bei langfristiger weitgehender Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion und Diameter, als auch kardialer Biomarker, sollten sie daher nicht abgesetzt werden. Dies bestätigen die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten TRED-Studie (treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy), welche eine deutlich höhere Rückfallquote im Sinne einer LVEF-Abnahme, sowie Zunahme des LV enddiastolischen Volumens und natriuretischer Peptide nach Absetzen der Herzinsuffizienzmedikation beschrieben im Vergleich zu Patienten unter Fortsetzung der medikamentösen Therapie [116]. Um zwischen einer vollständigen Erholung der kardialen Funktion und Remission der Funktionsstörung zu entscheiden und so den weiteren Krankheitsverlauf möglichst frühzeitig abschätzen zu können, sind Prädiktoren, sowie ein entsprechend regelmäßiges Monitoring gemäß dem individuellen Risiko besonders wichtig. Hierfür wird zukünftig eine Phänotypisierung der Patienten mittels Bildgebung und laborchemischer Biomarker von großer Bedeutung sein.

4.8 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc Analysen beziehen sich auf ein selektiertes Patientenkollektiv, das mindestens sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation überlebte, eine reduzierte Pumpfunktion vor Entlassung aus dem Krankenhaus, sowie serielle echokardiographische Untersuchungen vorliegen hatte. Die Übertragbarkeit der Resultate auf ein ‚real-life‘ Kollektiv ist damit aufgrund Selektions- und Überlebensbias nur eingeschränkt möglich. Patienten, die nicht in dieser Analyse berücksichtigt wurden, waren bereits zu Studienbeginn deutlich kränker, waren stärker symptomatisch limitiert, wiesen mehr Komorbiditäten auf und damit eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der systolischen Funktion. Zudem bestand knapp 75% des Studienkollektivs aus männlichen Teilnehmern, sodass die beobachteten Phänomene nicht zwangsläufig bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise ablaufen.

Die Einteilung der LVEF Subgruppen basiert auf den aktuellen Empfehlungen der ESC und stimmt mit zahlreichen bereits durchgeführten Studien überein. Allerdings existiert keine einheitliche Definition einer LVEF Normalisierung, sodass in verschiedenen klinischen Studien uneinheitliche Grenzwerte herangezogen wurden.

Echokardiographisch bestimmte Parameter unterliegen einer gewissen Inter- und Intra-Observer Variabilität. Zudem hängt die Qualität der Messung hängt von der Konstitution und Compliance des Patienten ab. Aussagen zur diastolischen Funktion waren nur für eine Subgruppe der Studienpopulation möglich, da aufgrund schwieriger Schallbedingungen und schlechter Bildqualität eine Erhebung diastolischer Parameter nur mit Einschränkungen gelang. Die vorliegenden Ergebnisse sind deshalb an größeren Kollektiven in prospektiven Studien zu validieren, bevor sie Eingang in die klinische Praxis finden.

Zusammenfassung

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erleben häufig Episoden einer akuten kardialen Dekompensation, in Folge derer sich ein Teil der Patienten nur unvollständig erholt und ein erhöhtes Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko aufweist. Bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten kommt es allerdings unter optimaler medikamentöser Therapie zu einer Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion und Morphologie, die mit einer günstigeren Langzeitprognose assoziiert ist. Inwieweit eine Erholung der systolischen Pumpfunktion von laborchemischen und weiteren echokardiographischen Veränderungen begleitet wird, war bisher nicht systematisch untersucht worden.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Häufigkeit einer Verbesserung bzw. Normalisierung der LVEF innerhalb von sechs Monaten nach einer Hospitalisierung aufgrund akuter kardialer Dekompensation mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF vor Entlassung aus dem Krankenhaus $\leq 40\%$), sowie begleitende Veränderungen in Biomarkerspiegeln und echokardiographischen Parametern, zu beschreiben, deren prognostische Relevanz zu untersuchen und mögliche Prädiktoren zu ermitteln.

Dazu wurden alle 633 Patienten aus 1022 Teilnehmern des INH-Programms mit qualitativ hochwertiger, serieller Echokardiographie in die post-hoc Analysen einbezogen und anhand ihrer LVEF sechs Monate nach kardialer Dekompensation in drei Subgruppen eingeteilt: Patienten mit HF_nEF (Herzinsuffizienz mit normalisierter LVEF $>50\%$), HF_mrecEF (Herzinsuffizienz mit mid-range recovered LVEF $>40-50\%$) und HF_rEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$).

Bei 23% der Studienkohorte konnte sechs Monate nach kardialer Dekompensation aufgrund systolischer Herzinsuffizienz eine Normalisierung der LVEF, bei 31% aller Patienten eine Verbesserung, beobachtet werden. In beiden Gruppen war die LVEF Veränderung mit einer bedeutenden Reduktion der kardialen Biomarkerspiegel und linksventrikulärer Dimensionen assoziiert. Unter HF_nEF Patienten zeigte sich weiterhin erstmals auch eine konkordante Verbesserung diastolischer Funktionsparameter im Sinne eines umfassenden reversen Remodeling. Als prognostisch günstige, unabhängige Prädiktoren einer LVEF Verbesserung konnten wir eine kurze Dauer der Herzinsuffizienz, eine höhere Baseline-LVEF und höhere mittlere arterielle Blutdruckwerte ermitteln. Ischämische Herzerkrankungen und eine

linksventrikuläre Dilatation waren dagegen negative Prädiktoren. HFnEF Patienten hatten ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko gegenüber HFmrecEF und HFrEF, sowie niedrigere Rehospitalisierungsraten verglichen mit HFrEF. Trotzdem hatten die meisten HFnEF Patienten auch im Langzeitverlauf über der Norm persistierende Biomarkerspiegel und erlebten wiederholte, ungeplante stationäre Aufenthalte aufgrund einer Verschlechterung ihres klinischen Zustands, sodass davon auszugehen ist, dass die meisten Patienten trotz Normalisierung der systolischen Funktion keine komplette Erholung ohne wiederkehrende Herzinsuffizienz-Episoden erfahren. Ziel zukünftiger prospektiver Studien muss es sein, differenziertere Strategien zum Management und weiteren Behandlung dieser speziellen Patientengruppe mit normalisierter systolischer Funktion, aber dennoch evidentem Risiko für akute Verschlechterungen weiter zu entwickeln und zu testen.

Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

1. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=DDE90125B8F0BDF887FEFF3F5B71CBEA.InternetLive1>, Zugriff 09.02.2018.
2. McMurray, J.J. and S. Stewart, *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. Heart, 2000. **83**(5): p. 596-602.
3. Hoppe, UC., et al., *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [Guidelines for therapy of chronic heart failure]*. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509. German.
4. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic*. JAMA, 2003. **289**(2): p. 194-202.
5. Stork, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(11): p. 913-922.
6. Wang, T.J., et al., *The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening*. Ann Intern Med, 2003. **138**(11): p. 907-16.
7. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
8. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(10): p. 933-89.
9. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
10. Fedele, F., et al., *Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction: The Misleading Definition of the New Guidelines*. Cardiol Rev, 2017. **25**(1): p. 4-5.
11. Konstam, M.A., *"Systolic and diastolic dysfunction" in heart failure? Time for a new paradigm*. J Card Fail, 2003. **9**(1): p. 1-3.
12. Konstam, M.A. and F.M. Abboud, *Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure)*. Circulation, 2017. **135**(8): p. 717-719.
13. Sweitzer, N.K., et al., *Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions*. Am J Cardiol, 2008. **101**(8): p. 1151-6.
14. (MAGGIC), M.-a.G.G.i.C.H.F., *The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1750-7.
15. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 251-9.
16. Lee, D.S., et al., *Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3070-7.
17. Levy, D., et al., *The progression from hypertension to congestive heart failure*. Jama, 1996. **275**(20): p. 1557-62.

18. Jessup, M. and I.L. Pina, *Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(5): p. 1247-52.
19. Lam, C.S., et al., *Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction.* Eur J Heart Fail, 2011. **13**(1): p. 18-28.
20. Regitz-Zagrosek, V., et al., *Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes.* Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 24-34.
21. Butler, J., et al., *Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions.* JACC Heart Fail, 2014. **2**(2): p. 97-112.
22. Tsuji, K., et al., *Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.* Eur J Heart Fail, 2017. **19**(10): p. 1258-1269.
23. Rickenbacher, P., et al., *Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF).* Eur J Heart Fail, 2017.
24. Chioncel, O., et al., *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry.* Eur J Heart Fail, 2017.
25. Nauta, J.F., et al., *What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction?* Eur J Heart Fail, 2017.
26. Lam, C.S.P., et al., *Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study.* European Heart Journal, 2018: p. ehy005-ehy005.
27. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., *Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis.* JACC Heart Fail, 2016. **4**(4): p. 237-48.
28. Angermann, C.E., Ertl, G., *Akute Herzinsuffizienz - eine Sache für sich.* Deutsche medizinische Wochenschau 2015. **140**: **395-401**.
29. Kurmani, S. and I. Squire, *Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology.* Curr Heart Fail Rep, 2017. **14**(5): p. 385-392.
30. Cowie, M.R., et al., *Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization.* ESC Heart Fail, 2014. **1**(2): p. 110-145.
31. Oliva, F., et al., *Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome.* Eur J Heart Fail, 2012. **14**(11): p. 1208-17.
32. Adams, K.F., Jr., et al., *Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).* Am Heart J, 2005. **149**(2): p. 209-16.
33. Nieminen, M.S., et al., *EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population.* Eur Heart J, 2006. **27**(22): p. 2725-36.
34. Siirila-Waris, K., et al., *Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure.* Eur Heart J, 2006. **27**(24): p. 3011-7.
35. Gottdiener, J.S., et al., *American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials.* J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1086-119.
36. Dokainish, H., *Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: review of the literature and clinical recommendations.* Can J Cardiol, 2007. **23**(12): p. 983-9.
37. Ho, S.J., et al., *Predictive value of predischARGE spectral tissue doppler echocardiography and n-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients hospitalized with acute heart failure.* Echocardiography, 2011. **28**(3): p. 303-10.

38. *Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group.* Lancet, 1997. **349**(9049): p. 375-80.
39. Edner, M., et al., *Effect of enalapril initiated early after acute myocardial infarction on heart failure parameters, with reference to clinical class and echocardiographic determinants. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group.* Clin Cardiol, 1996. **19**(7): p. 543-8.
40. Packer, M., et al., *Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis.* Am Heart J, 2001. **141**(6): p. 899-907.
41. Ewald, B., et al., *Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction.* Intern Med J, 2008. **38**(2): p. 101-13.
42. Mant, J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care.* Health Technol Assess, 2009. **13**(32): p. 1-207, iii.
43. Ray, P., et al., *Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea.* Intensive Care Med, 2004. **30**(12): p. 2230-6.
44. McCullough, P.A., et al., *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study.* Circulation, 2002. **106**(4): p. 416-22.
45. Roberts, E., et al., *The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting.* Bmj, 2015. **350**: p. h910.
46. Maisel, A., et al., *State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice.* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(9): p. 824-39.
47. Yusuf, S., et al., *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.* N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
48. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials.* Jama, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
49. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).* Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
50. Packer, M., et al., *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.* N Engl J Med, 2001. **344**(22): p. 1651-8.
51. Zannad, F., et al., *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms.* N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 11-21.
52. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.* N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
53. Swedberg, K., et al., *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study.* Lancet, 2010. **376**(9744): p. 875-85.
54. Stork, S., et al., *Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study.* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(12): p. 1236-45.
55. Donkor A., C.J., McDonagh T., Hardman S. , *National Heart Failure Audit 2016.* Zugriff 02.02.2018.
56. Ouwerkerk, W., et al., *Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study.* Eur Heart J, 2017. **38**(24): p. 1883-1890.
57. Guder, G., et al., *Nurse-coordinated collaborative disease management improves the quality of guideline-recommended heart failure therapy, patient-reported outcomes, and left ventricular remodelling.* Eur J Heart Fail, 2015. **17**(4): p. 442-52.

58. Angermann, C.E., et al., *Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study.* *Circ Heart Fail*, 2012. **5**(1): p. 25-35.
59. Braunwald, E., *Biomarkers in heart failure.* *N Engl J Med*, 2008. **358**(20): p. 2148-59.
60. Iwanaga, Y., et al., *B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure.* *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(4): p. 742-8.
61. Nakagawa, O., et al., *Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload.* *J Clin Invest*, 1995. **96**(3): p. 1280-7.
62. Doust, J.A., et al., *How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review.* *Bmj*, 2005. **330**(7492): p. 625.
63. Logeart, D., et al., *Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure.* *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(4): p. 635-41.
64. O'Brien, R.J., et al., *Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF.* *Eur J Heart Fail*, 2003. **5**(4): p. 499-506.
65. Kociol, R.D., et al., *Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims.* *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(5): p. 628-36.
66. Omar, H.R. and M. Guglin, *Discharge BNP is a stronger predictor of 6-month mortality in acute heart failure compared with baseline BNP and admission-to-discharge percentage BNP reduction.* *Int J Cardiol*, 2016. **221**: p. 1116-22.
67. Kociol, R.D., et al., *Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications.* *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(14): p. 1071-8.
68. Horwich, T.B., et al., *Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure.* *Circulation*, 2003. **108**(7): p. 833-8.
69. Latini, R., et al., *Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure.* *Circulation*, 2007. **116**(11): p. 1242-9.
70. Gattis, W.A., et al., *Usefulness of an elevated troponin-I in predicting clinical events in patients admitted with acute heart failure and acute coronary syndrome (from the RITZ-4 trial).* *Am J Cardiol*, 2004. **93**(11): p. 1436-7, a10.
71. Peacock, W.F.t., et al., *Cardiac troponin and outcome in acute heart failure.* *N Engl J Med*, 2008. **358**(20): p. 2117-26.
72. You, J.J., et al., *Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure.* *Am Heart J*, 2007. **153**(4): p. 462-70.
73. Miller, W.L., et al., *Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time.* *Circulation*, 2007. **116**(3): p. 249-57.
74. Xue, Y., et al., *Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure.* *Eur J Heart Fail*, 2011. **13**(1): p. 37-42.
75. Anand, I.S., et al., *C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan.* *Circulation*, 2005. **112**(10): p. 1428-34.
76. Araujo, J.P., et al., *Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review.* *J Card Fail*, 2009. **15**(3): p. 256-66.
77. Yin, W.H., et al., *Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure.* *Am Heart J*, 2004. **147**(5): p. 931-8.
78. Kalogeropoulos, A.P., et al., *High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial.* *J Card Fail*, 2014. **20**(5): p. 319-26.

79. Crespo-Leiro, M.G., et al., *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(6): p. 613-25.
80. Solomon, S.D., et al., *Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure*. Circulation, 2007. **116**(13): p. 1482-7.
81. Kristensen, S.L., et al., *Comparison of outcomes after hospitalization for worsening heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with heart failure and reduced and preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(2): p. 169-76.
82. Ambrosy, A.P., et al., *Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(3): p. 302-11.
83. Damman, K., et al., *Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis*. Eur Heart J, 2014. **35**(7): p. 455-69.
84. Gheorghide, M., et al., *Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure*. Jama, 2006. **296**(18): p. 2217-26.
85. Lucas, C., et al., *Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure*. American Heart Journal, 2000. **140**(6): p. 840-847.
86. Metra, M., et al., *Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(2): p. 196-206.
87. Legrand, M., et al., *When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome*. Crit Care Med, 2014. **42**(9): p. 2109-17.
88. Pfeffer, J.M., et al., *Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction*. Am J Physiol, 1991. **260**(5 Pt 2): p. H1406-14.
89. Gaudron, P., et al., *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors*. Circulation, 1993. **87**(3): p. 755-63.
90. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 569-82.
91. Lee, T.H., et al., *Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure*. Am J Cardiol, 1993. **72**(9): p. 672-6.
92. Sharpe, N., et al., *Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition*. Lancet, 1991. **337**(8746): p. 872-6.
93. Greenberg, B., et al., *Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy*. Circulation, 1995. **91**(10): p. 2573-81.
94. Doughty, R.N., et al., *Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy*. Circulation, 2004. **109**(2): p. 201-6.
95. Levin, H.R., et al., *Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading*. Circulation, 1995. **91**(11): p. 2717-20.
96. Groenning, B.A., et al., *Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2072-80.
97. Hall, S.A., et al., *Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(5): p. 1154-61.
98. Wong, M., et al., *Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(5): p. 970-5.
99. Metra, M., et al., *Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance*. Am Heart J, 2003. **145**(2): p. 292-9.

100. de Groote, P., et al., *The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis.* Am Heart J, 2007. **154**(3): p. 589-95.
101. Lechat, P., et al., *Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials.* Circulation, 1998. **98**(12): p. 1184-91.
102. St John Sutton, M.G., et al., *Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure.* Circulation, 2003. **107**(15): p. 1985-90.
103. Duncan, A., et al., *Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial.* Eur Heart J, 2003. **24**(5): p. 430-41.
104. Ghio, S., et al., *Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial.* Eur J Heart Fail, 2009. **11**(5): p. 480-8.
105. Kramer, D.G., et al., *Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach.* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(5): p. 392-406.
106. Mann, D.L., P.M. Barger, and D. Burkhoff, *Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target?* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(24): p. 2465-72.
107. Binkley, P.F., et al., *Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event.* Am Heart J, 2008. **155**(1): p. 69-74.
108. Zou, C.H., et al., *Frequency and predictors of normalization of left ventricular ejection fraction in recent-onset nonischemic cardiomyopathy.* Am J Cardiol, 2014. **113**(10): p. 1705-10.
109. Merlo, M., et al., *Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist?* J Am Heart Assoc, 2015. **4**(1): p. e001504.
110. Kalogeropoulos, A.P., et al., *Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction.* JAMA Cardiol, 2016. **1**(5): p. 510-8.
111. Basuray, A., et al., *Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes.* Circulation, 2014. **129**(23): p. 2380-7.
112. Clarke, C.L., et al., *Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. **6**(6): p. 680-6.
113. Lupon, J., et al., *Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study.* Eur J Heart Fail, 2017.
114. Florea, V.G., et al., *Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial.* Circ Heart Fail, 2016. **9**(7).
115. Wilcox, J.E., et al., *Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF.* Am Heart J, 2012. **163**(1): p. 49-56 e2.
116. Halliday, B.P., et al., *Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial.* Lancet, 2019. **393**(10166): p. 61-73.
117. Heidenreich, P.A., et al., *Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 752-6.
118. Metra, M., et al., *The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T.* Eur J Heart Fail, 2007. **9**(8): p. 776-86.
119. Latini, R., et al., *Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure.* Am J Med, 2006. **119**(1): p. 70.e23-30.

120. Weiner, R.B., et al., *Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(3): p. 342-51.
121. Biolo, A., et al., *Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers*. Circ Heart Fail, 2010. **3**(1): p. 44-50.
122. White, H.D., et al., *Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(4): p. 345-54.
123. Wallenborn, J., et al., *Prognostic significance of serial high-sensitivity troponin I measurements following acute cardiac decompensation-correlation with longer-term clinical outcomes and reverse remodelling*. Int J Cardiol, 2017. **232**: p. 199-207.
124. Oh, P.C., et al., *Predictors of recovery of left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: from the korean acute myocardial infarction registry and korean myocardial infarction registry*. Korean Circ J, 2013. **43**(8): p. 527-33.
125. Palazzuoli, A., et al., *Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(6): p. 765-70.
126. St John Sutton, M., et al., *Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure*. Circulation, 2009. **120**(19): p. 1858-65.
127. de Groote, P., et al., *Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after beta-blocker therapy*. Circ Heart Fail, 2014. **7**(3): p. 434-9.
128. Sutton, M.G., et al., *Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)*. Circulation, 2006. **113**(2): p. 266-72.
129. Traversi, E., et al., *Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure*. Am Heart J, 1996. **132**(4): p. 809-19.
130. Cavalcante, J.L., et al., *Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischaemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. **17**(9): p. 1027-35.
131. Maeder, M.T., S.E. Gamboni, and D.M. Kaye, *Temporal changes in diastolic function in heart failure patients with restrictive filling*. Int J Cardiol, 2011. **146**(2): p. 246-8.
132. Lupon, J., et al., *Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score*. Int J Cardiol, 2015. **184**: p. 337-43.
133. Sutton, M.S. and M.G. Keane, *Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy*. Heart, 2007. **93**(2): p. 167-71.
134. Frimm, C.d.C., et al., *Normalization of left ventricular dysfunction in systemic hypertension*. Clin Cardiol, 2000. **23**(6): p. 443-8.
135. Nadruz, W., Jr., et al., *Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes*. Circ Heart Fail, 2016. **9**(4): p. e002826.
136. Rastogi, A., et al., *Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(12): p. 1597-1605.
137. Cioffi, G., et al., *Prevalence, predictors, and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and clinical status in patients >70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure*. Am J Cardiol, 2003. **92**(2): p. 166-72.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Häufigste Todesursachen im Jahr 2015	1
Abbildung 2	Krankheitsverläufe bei Herzinsuffizienz	5
Abbildung 3	Wichtige Ursachen, Auslöser und Risikofaktoren der akuten Herzinsuffizienz	6
Abbildung 4	Überlebenskurven für Patienten mit unterschiedlicher Herzinsuffizienzmedikation..	11
Abbildung 5a	Subgruppen gemäß linksventrikulärer Ejektionsfraktion zu Baseline (links) und Follow-up nach 6 Monaten (rechts)	27
Abbildung 5b	Veränderungen der linksventrikulärer Ejektionsfraktion innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation gemäß einer Baseline-LVEF von 30-40% oder <30%.....	27
Abbildung 6	Klinische Variablen zu Baseline und sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation für HFrEF, HFmrecEF und HFnEF Patienten dargestellt als Box-Plot mit 95% Konfidenzintervall	38
Abbildung 7	Biomarker zu Baseline und sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation für HFrEF, HFmrecEF und HFnEF Patienten dargestellt als Box-Plot mit 95% Konfidenzintervall.....	41
Abbildung 8	Unabhängige Prädiktoren zum BL-Zeitpunkt einer Verbesserung oder Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ermittelt durch binär logistische Regression	45
Abbildung 9	Kaplan-Meier Kurven für das Überleben zwischen 180 und 549 Tgen nach akuter kardialer Dekompensation für HFnEF, HFmrecEF and HFrEF Patienten	47
Abbildung 10	Kaplan-Meier Kurven für das Rehospitalisierungsfreie Überleben zwischen 180 und 540 Tagen nach Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation für HFnEF, HFmrecEF und HFrEF Patienten.....	49
Abbildung 11	Kaplan-Meier Kurven für das Überleben frei von Rehospitalisierung und Tod zwischen 180 und 540 Tagen nach akuter kardialer Dekompensation für HFnEF, HFmrecEF und HFrEF Patienten.....	50
Abbildung 12	Longitudinale Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation.....	53
Abbildung 13	Longitudinale Veränderungen des linksventrikulären end-diastolischen Diameters gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation.....	53
Abbildung 14	Longitudinale Veränderungen des mittregionalen proatrialen natriuretischen Peptids gemäß den drei Subgruppen bei 18 Monats-Überlebenden nach akuter kardialer Dekompensation.....	54
Abbildung 15	Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen sechs und achtzehn Monaten	55
Abbildung 16	Longitudinale Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.....	56

Abbildung 17	Longitudinale Veränderungen des linksventrikulären end-diastolischen Diameters gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation	56
Abbildung 18	Longitudinale Veränderungen des mittregionalen proatrialen natriuretischen Peptids gemäß den drei Subgruppen je mit und ohne Hospitalisierung im Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Definition für die Einteilung in Subgruppen gemäß linksventrikulärer Ejektionsfraktion sechs Monate nach einer Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation.....	23
Tabelle 2	Baseline Charakteristika der gesamten Studienpopulation und gemäß LVEF-Subgruppen.....	32
Tabelle 3	Echokardiographische Baseline Parameter für die gesamte Kohorte und nach LVEF-Subgruppen.....	34
Tabelle 4	Charakteristika der gesamten Studienpopulation und gemäß Subgruppen zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten.....	35
Tabelle 5	Konzentrationsänderungen der Biomarker innerhalb von sechs Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.....	40
Tabelle 6	Echokardiographische Parameter sechs Monate nach akuter kardialer Dekompensation, sowie deren mittlere Änderung zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten.....	43
Tabelle 7	Univariate Prädiktoren einer Verbesserung oder Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	44
Tabelle 8	Mortalität und Rehospitalisierung im Zeitraum zwischen sechs und achtzehn Monaten nach akuter kardialer Dekompensation.....	46

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. C.E. Angermann, die mich von Beginn an bis zur Fertigstellung dieser Arbeit mit großem Engagement begleitet, unterstützt und gefördert hat. Ich möchte mich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten, die sie in mir geweckt hat, ganz herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Störk und Frau Lezius vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bedanken, die mir bei statistischen Fragen und Problemen mit ihrer Expertise zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön geht ebenfalls an Frau Dr. med. C. Morbach und Frau M. Bauer, die mir die Grundlagen, Standardschnittebenen und Messmethoden der Echokardiographie beigebracht haben.

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz in Würzburg bedanken, die mich immer sehr freundlich und kollegial in ihr Team aufgenommen haben.

Allen Patienten, die sich zur Teilnahme am INH-Programm bereit erklärt haben und damit einen Beitrag zur medizinischen Forschung geleistet haben, gilt ebenfalls ein großes Dankeschön.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt und mir Rückhalt gibt.