

Aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der klinischen Relevanz und Prognose von drei kardiovaskulären,
humoralen Biomarkern im Herzinsuffizienz-Syndrom –
midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid, midregionales-pro Adrenomedullin
und Carboxy terminales-pro Arginin-Vasopressin

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jakob Söhne
aus Marburg/Lahn

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

Tag der Promotion: 26.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Studie.....	1
1.2 Ziele der Studie	3
2 Literaturdiskussion	5
2.1 Herzinsuffizienzsyndrom.....	5
Definition	5
Epidemiologie.....	5
Klassifikation	5
<i>Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)</i>	7
<i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)</i>	13
<i>Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)</i>	15
Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz	17
2.2 Biomarker	23
Carboxy-terminales pro Arginin-Vasopressin (CT-proAVP)	24
Mid-regionales pro Adrenomedullin (MR-proADM)	28
Mid-regionales pro atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP)	34
Amino-terminales pro B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP)	37
3 Material und Methoden.....	42
3.1 MyoVasc-Studie	42
Studienziele	42
Ein- und Ausschlusskriterien	43
Kohorte	43
Endpunkte.....	46
Studienablauf	48
3.2 Datenmanagement und statistische Analyse	53

4	Ergebnisse	55
4.1	Charakterisierung des Analysekollektivs	55
	Charakterisierung nach Phänotypen der Herzinsuffizienz	55
	Charakterisierung der Stichprobe nach Quartilen der Biomarker	58
4.2	Korrelation von CT-proAVP, MR-ADM, MR-proANP und NT-proBNP mit klinischen und laborchemischen Biomarkern	61
4.3	Klinische Determinanten der untersuchten Biomarker	62
4.4	Zusammenhang zwischen den humoralen Biomarkern und strukturellen sowie funktionellen echokardiographischen Markern	65
4.5	Zusammenhang zwischen Medikation und der Konzentration der Biomarker	66
4.6	Vergleich des prädiktiven Wertes der humoralen Biomarker für die Vorhersage des Verlaufs der Herzinsuffizienz	68
	Vorhersage des Überlebens	68
	Vorhersage des kardialen und nicht-kardialen Tods	73
	Vorhersage einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz	73
4.7	<i>Outcome</i> -Analyse stratifiziert nach Herzinsuffizienz-Phänotypen	77
	Mortalität	77
	Verschlechterung der Herzinsuffizienz	83
5	Diskussion	86
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	86
5.2	Determinanten der Biomarker	87
5.3	<i>Outcome</i> -Analyse im symptomatischen Herzinsuffizienzsyndrom	97
5.4	Stärken und Schwächen der Arbeit	120
6	Zusammenfassung	123
7	Literaturverzeichnis	125
8	Anhang	149
8.1	Tabellen des <i>Anhangs</i>	149
8.2	Abbildungen des <i>Anhangs</i>	165

Abkürzungsverzeichnis

ABI	<i>Ankle-Brachial-Index</i> – Knöchel-Arm-Index
ACC	<i>American College for Cardiology</i>
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Anti-diuretisches Hormon
ADMR	Adrenomedullin Rezeptor
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i> – atriales natriuretisches Peptid
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i> - Akutes Lungenversagen
AT	Angiotensin
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	<i>Area under the curve</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> – B-Typ natriuretisches Peptid
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
cGMP	zyklisches Guanosin-Monophosphat
CNP	<i>C-type natriuretic peptide</i> – C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CRH	<i>Corticotropin releasing hormone</i>
CRLR	<i>Calcitonin-receptor like-receptor</i>
CT-proAVP	Carboxy terminales - pro Arginin-Vasopressin
DM	Diabetes mellitus
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ET 1	Endothelin 1
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GWTG-R	<i>Go with the Guidelines Registry</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HF / HI	<i>Heart failure</i> - Herzinsuffizienz

HFmrEF	<i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> - Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter linksventrikulärer Funktion
HFpEF	<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i> - Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfleistung
HFrEF	<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i> - Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10	<i>International statistical Classification of Diseases-10</i>
IL	Interleukin
IMT	<i>Intima Media Thickness</i> – Intima Media Dicke
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
log	logarithmiert
LVEDP	Left ventricular end diastolic pressure - enddiastolischer Druck des linken Ventrikels
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVM	Linksventrikuläre Masse
ml	Milliliter
mRNA	<i>messenger Ribonuclein acid</i>
MR-proADM	Mid-regionales pro Adrenomedullin
MR-proANP	Mid-regionales pro atriales natriuretisches Peptid
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NEP	Nepilysin
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
nmol	Nanomol
NO	Stickstoffmonoxid
NPR	<i>Natriuretic peptide receptor</i>
NT-proBNP	Amino-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAMP	pro-Adrenomedullin N-Terminales- 20 -Peptid
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSP	Pulmonalarterieller systolische Blutdruck
PCWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
pg	Pikogramm

PKA	Proteinkinase A
pmol	Pikomol
pos.	positiv
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
SD	Standardabweichung
SGLT	<i>Sodium dependent Glucose Transporter</i>
TG	Triglyceride
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TNI	Troponin I
UDHF	<i>Universal definition of heart failure</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überleben nach Quartilen von CT-proAVP	68
Abbildung 2: Überleben nach Quartilen von MR-proADM	69
Abbildung 3: Überleben nach Quartilen der natriuretischen Peptide	70
Abbildung 4: Inzidenz der Verschlechterung der HI nach Quartilen vaskulärer Biomarker	74
Abbildung 5: Inzidenz der Verschlechterung der HI nach Quartilen natriuretischer Peptide ..	75
Abbildung 6: Vorhersage der Mortalität in HFpEF-Subkohorte durch hormonelle Biomarker	78
Abbildung 7: Vorhersage der Mortalität in HFmrEF-Subkohorte durch hormonelle Biomarker	80
Abbildung 8: Vorhersage der Mortalität in HFrEF-Subkohorte durch hormonelle Biomarker.	81
Anhangsabbildung 1: Überleben in HFpEF nach Quartilen der Biomarker.....	165
Anhangsabbildung 2: Überleben in HFmrEF nach Quartilen der Biomarker	166
Anhangsabbildung 3: Überleben in HFrEF nach Quartilen der Biomarker	167
Anhangsabbildung 4: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HFpEF	168
Anhangsabbildung 5: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HFmrEF	169
Anhangsabbildung 6: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HFrEF	170

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ablauf MyoVasc-Untersuchung.....	48
Tabelle 2: Baseline Charakteristika nach Phänotypen der Herzinsuffizienz.....	57
Tabelle 3: Zusammenhang zwischen klinischen und demographischen Markern mit CT-proAVP und MR-proADM.....	63
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen klinischen und demographischen Markern mit MR-proANP und NT-proBNP.....	64
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den Biomarkern und Markern kardialer Struktur und Funktion.....	65
Tabelle 6: Tabelle Prädiktion der Gesamt Mortalität durch humorale Biomarker.....	72
Tabelle 7: Prädiktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch humorale Biomarker.....	76
Anhangstabelle 1: Baseline Charakteristika des Analysesamples.....	149
Anhangstabelle 2: Baseline Charakteristika nach Quartilen von CT-proAVP.....	151
Anhangstabelle 3: Baseline Charakteristika nach Quartilen von MR-proADM.....	153
Anhangstabelle 4: Baseline Charakteristika nach Quartilen von MR-proANP.....	155
Anhangstabelle 5: Baseline Charakteristika nach Quartilen von NT-proBNP.....	157
Anhangstabelle 6: Korrelation vaskulärer Biomarker mit klinischen und laborchemischen Markern.....	159
Anhangstabelle 7: Korrelation natriuretischer Peptide mit klinischen und laborchemischen Markern.....	160
Anhangstabelle 8: Medikation mit Einfluss auf vaskuläre Biomarker.....	161
Anhangstabelle 9: Medikation mit Einfluss auf natriuretische Peptide.....	163
Anhangstabelle 10: HF-Hospitalisierung in <i>Stage C/D Heart Failure</i>	164
Anhangstabelle 11: HI-Hospitalisierung in Phänotypen der HI.....	164

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Das Herzinsuffizienzsyndrom wurde als eine der häufigsten Erkrankungen in der alternden Bevölkerung beschrieben und war, sowohl was Morbidität, als auch was Mortalität anbelangt in den entsprechenden Statistiken der westlichen Gesundheitssysteme Spitzenreiter. Etwa 5% aller Hospitalisierungen der amerikanischen Bevölkerung im Erwachsenenalter standen im Zusammenhang mit diesem. In 2020 verstarben in den USA 414.922 Menschen an, oder an den Folgen einer Herzinsuffizienz. (1, 2) Hierbei nahm die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren in den alternden westlichen Gesellschaften zu. In den USA werden nach aktuellen Schätzungen im Jahr 2030 8,5 Millionen Menschen herzinsuffizient sein. (3) Durch Arbeitsausfälle sowie ambulante und stationäre Krankenversorgung entstanden allein in den USA jährliche Kosten in Höhe von 30,7 Milliarden US-Dollar. (4) Hieraus erwuchs die Notwendigkeit mögliche Komplikationen, wie Hospitalisierungen, Verschlechterungen der Alltagsaktivität und der Erkrankung sowie Versterben vorherzusagen und zu verhindern bzw. abzumildern. Diese Prognoseabschätzung durch klinische, laborchemische und bildgebende Messgrößen (in ihrer Gesamtheit als Biomarker bezeichnet) in der Untersuchung herzinsuffizienter Patienten war Ziel vieler Studien, deren Ergebnisse entsprechend Einzug in die Leitlinien der Fachgesellschaften erhalten haben. (5, 6) Hierbei kam neben klassischer körperlicher Untersuchung und Anamnese der Beschwerden sowie bildgebender echokardiographischer Darstellung der systolischen und der diastolischen Funktion, der Bewertung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie auch die Bestimmung von hormonellen Biomarkern zum Einsatz. Diese reflektierten pathophysiologische Zusammenhänge, die zumeist ihren Ursprung in der Adaption und Gegenregulation des Körpers zum Erhalt der Homöostase bei sich verschlechternder kardialer Leistung hatten. In erster Linie und in den Leitlinien verankert wurde die Bestimmung des (Amino-terminalen pro (NT-pro)-) *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), welchem hervorragende prädiktive Eigenschaften sowie eine relative Spezifität in der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnten. (7) Neben diesem arrivierten Marker wurden in bisheriger Literatur weitere hormonelle Biomarker beschrieben, welchen prognostische und/oder diagnostische Wertigkeit in im Herzinsuffizienzsyndrom nachgewiesen werden konnten. Mit ähnlichen prädiktiven Eigenschaften wie das BNP wurde das *mid-regional pro Atrial Natriuretic Peptide* (MR-pro-ANP) als weiterer Parameter ausgiebig untersucht. Dieser hat jedoch in der klinischen Standarddiagnostik bei nur gering nachweisbarem additivem Nutzen zu BNP trotz Empfehlung europäischer Fachgesellschaften keine routinierte Bestimmung erfahren. (8)

Neben Biomarkern kardialen Ursprungs (i.e., NT-proBNP und MR-proANP) wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer Biomarker verschiedenster Organsysteme und pathophysiologischer Mechanismen hinsichtlich ihrer prognostischen und diagnostischen Bedeutung für das Herzinsuffizienzsyndrom evaluiert. (9) Grundlage hierfür stellte die Betrachtung des Herzinsuffizienzsyndroms als Multisystemerkrankung dar, welche neben der kardialen, auch vice versa die Funktion vieler anderer Organsysteme beeinflusst. Hieraus ergaben sich weitere laborchemisch bestimmbare, teils wie die natriuretischen Peptide durch hormonelle Regelkreise determinierte Biomarker, die sich als prognostisch relevant herausstellten. Entgegen dem etablierten Goldstandard der natriuretischen Peptide stellten sich diese Biomarker weniger spezifisch für die Herzinsuffizienz heraus und reflektierten entsprechend zusätzlich andere Erkrankungen, wodurch die Präzision des jeweiligen Markers als geringerwertig eingeschätzt wurde. Trotzdem haben sich einige dieser Marker zumindest in Teilen etabliert, da sie hervorragend einzelne Pathophysiologien und Symptome der Herzinsuffizienz widerspiegeln. Vasomotorische Peptide fielen unter diese, indem sie die (patho-) physiologisch enge Verzahnung des kardialen und des vaskulären Systems abbildeten. Ein zentrales Symptom der Herzinsuffizienz insbesondere bei sich verschlechternder Leistungsfähigkeit stellte die venöse und interstitielle Volumenüberladung dar. Diese trat klinisch evaluierbar in Form von Ödemen sowie Ascites und Pleuraergüssen zu Tage, beeinflusste jedoch durch Stauung auch die Funktion splanchnischer Organe sowie der Nieren. Mit Adrenomedullin (ADM) wurde ein humoraler Biomarker vaskulären Ursprungs evaluiert, welcher mit dem Grad der Volumenüberladung korrelierte und über diese prognostische Bedeutung im Herzinsuffizienzsyndrom hatte. Überdies stellte es einen potenten Vasodilatator dar, der in der Regulation des Gefäßtonus wichtiger Konterpart zu Katecholaminen war. (10) Neben der Volumenüberladung als häufiges Symptom des versagenden Herzens war chronische Hypoxie durch Minderperfusion in Endorganen Ursache für Krankheitslast und Hospitalisierung. Im Zuge und zur Vermeidung dieser wurden zum Erhalt der Organfunktionen humorale Adaptionsmechanismen gezeigt, die mit Steigerung des Blutdrucks die Organperfusion aufrechterhielten. Neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem als Ziel verschiedener medikamentöser Ansätze zur Behandlung der Herzinsuffizienz zeigte sich Vasopressin als potenter Vasokonstriktor und in der Retention von freiem Wasser in Regulationsmechanismen des Blutdrucks von Bedeutung. (11) Beiden Hormonen (i.e. Adrenomedullin und Vasopressin) war, wie auch den natriuretischen Peptiden eine kurze Halbwertszeit im Serum gemein, sodass die meisten bisherigen Studien deren stabilere pre-pro Hormone (NT-proBNP, MR-proANP sowie *mid-regional-pro* (MR-pro) ADM und *Carboxy-terminal pro* Arginin Vasopressin (CT-proAVP)) als Surrogat für die Freisetzung des Hormons untersuchten. Allen vier pre-pro Hormonen wurde diagnostischer und oder prognostischer Wert im Herzinsuffizienzsyndrom nachgewiesen. (12)

Im Syndrom der Herzinsuffizienz wurden unterschiedliche Phänotypen mit abweichender Pathophysiologie beschrieben, die hinsichtlich auslösender, prognostisch und therapeutisch relevanter Faktoren abweichen. Leitlinien trugen zwar in der Diagnostik und Therapie diesen Unterschieden Rechnung, jedoch wurde bisher unzureichend zwischen den Biomarker-Profilen differenziert, auch weil nachvollziehbare vergleichende Untersuchungen fehlten. Bisheriger Studienergebnisse legten Unterschiede zwischen den humoralen Biomarkern in den verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz nahe. Es wurden bereits bessere diagnostische *Area Under the Curve* (AUCs) für MR-proANP vs. NT-proBNP (12) und bessere Korrelationen zu Markern der diastolischen Dysfunktion (MR-proADM vs. NT-proBNP) nachweisen konnten (13) beschrieben. Durch die pathophysiologisch enge Verzahnung der vaskulären und kardialen Funktion waren bei Betrachtung pathophysiologischer Unterschiede zwischen den Phänotypen auch Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit der Biomarker zu erwarten.

1.2 Ziele der Studie

Bisherige Untersuchungen haben Evidenzen zur prognostischen und diagnostischen Wertigkeit verschiedener humoraler Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom geschaffen und dabei molekulare sowie mechanistische Determinanten der Biomarker eruiert. Bisherige Studien haben die im Folgenden beschriebenen humoralen Biomarker, auch vergleichend hinsichtlich prognostischer und diagnostischer Wertigkeit untersucht und je nach Studienkollektiv inkongruente Ergebnisse erhalten. Trotz inkongruenter Ergebnisse hat sich NT-proBNP als Goldstandard im Herzinsuffizienzsyndrom etabliert. Wenig Evidenz wurde über etwaige Unterschiede zwischen den Biomarkern in den verschiedenen Phänotypen des Herzinsuffizienzsyndroms erzielt.

Ziel dieses Promotionsvorhabens war die Evaluation der klinischen und prognostischen Relevanz von drei kardiovaskulären, humoralen Biomarker midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP), midregionales pro Adrenomedullin (MR-proADM) und Carboxy terminales-pro Arginin-Vasopressin (CT-proAVP) im Herzinsuffizienz-Syndrom unter der Berücksichtigung des unterschiedlichen klinischen Prof in der heterogenen Gruppe Herzinsuffizienter. Hierfür wurde in der umfassend und hoch standardisiert phänotypisierten Kohorte der MyoVasc-Studie eine Stichprobe von Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz untersucht. Die Untersuchung der drei humoralen Biomarker sollte hierbei im Vergleich mit dem Goldstandard NT-proBNP erfolgen. Hierbei war das erste Ziel Zusammenhänge der humoralen Biomarker mit Begleiterkrankungen, Dauermedikation sowie

apparativ erhobenen Markern der kardialen und vaskulären Funktion zu untersuchen um Erkenntnisse über Einflussgrößen zu gewinnen. In zweitem Schritt sollte die Vorhersage klinischer Endpunkte (Überleben, Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch die drei Biomarker) untersucht und mit dem Goldstandard verglichen werden. Hierbei sollte zudem eine Unterscheidung zwischen Probanden mit erhaltener, gering reduzierter und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion gemacht werden, um zu untersuchen, ob die differente Pathophysiologie und das abweichende klinische Profil in den Herzinsuffizienzphänotypen eine differierende Vorhersagegenauigkeit des klinischen Verlaufs durch humorale Biomarker bedingt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienzsyndrom

Definition

Nach aktuell gültigen Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft wurde das Herzinsuffizienzsyndrom als klinisches Syndrom definiert, welches klassische Symptome wie Dyspnoe und Müdigkeit sowie klinische Zeichen wie periphere Ödeme, Jugularvenenstauung und pulmonale Rasselgeräusche umfasst. Diese mussten durch eine strukturelle oder funktionelle kardiale Pathologie hervorgerufen werden, aus der eine reduzierte kardiale Auswurfleistung und/oder eine Erhöhung intrakardialer Füllungsdrücke resultierte. (5) Amerikanische Fachgesellschaften hoben in ihrer Definition der Herzinsuffizienz zusätzlich eine pathologische Belastungstoleranz hervor. (14)

Epidemiologie

Das Herzinsuffizienzsyndrom betraf 2022 etwa zwei Prozent der westlichen Bevölkerung und zeigte mit zunehmendem Alter eine ansteigende Prävalenz. So hatten nur ein Prozent der 40-Jährigen eine Herzinsuffizienz, während es 10% der über 75-Jährigen betraf. Es stellte den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung in der Altersgruppe der > 65-Jährigen dar. (15) In Daten der Framingham Heart Study wurde die jährliche Inzidenz der Herzinsuffizienz mit 1,5/1000 für 50-54-jährige Männer angegeben, während im Alter zwischen 60 und 67 Jahren die jährliche Inzidenz bereits bei 10,2/1000 lag und bei den über 84-Jährigen auf 40/1000 anstieg. (1)

Klassifikation

In der Klassifikation des Herzinsuffizienzsyndroms haben sich mehrere parallele Klassifikationssysteme etabliert, die je nach Fokus klinische, also im weitesten Sinne symptomatische oder pathophysiologische Einordnungen erlauben.

NYHA-Klassifikation

Eine weit verbreitete symptomorientierte Einordnung der Herzinsuffizienz wurde nach Kriterien der *New York Heart Association* definiert. Diese wurde sowohl in europäischen als auch in

amerikanischen Leitlinien in die Empfehlungen aufgenommen. (5, 14) Die NYHA-Klassifikation differenzierte zwischen vier Schweregraden, deren Symptomlast (Müdigkeit, Dyspnoe, Palpitationen) von I bis IV zunimmt. Während Patienten mit Klasse I keine Symptome aufwiesen, wurden in Klasse IV Patienten eingruppiert, welche bereits in der Ruhe Atemnot verspürten. Klasse II und III unterschieden sich nach der Schwere der Beeinträchtigung bei alltäglichen Belastungen. Trotz der nahezu ubiquitären Verbreitung dieser Klassifikation und nachweislich prognostischer Information wurden Schwächen dieser in der Diskriminierung insbesondere mild symptomatischer Patienten gezeigt. (16) In aktueller Untersuchung zeigte sich in longitudinaler Analyse die Veränderung der NYHA-Funktionsklasse der Veränderung im *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score* (KCCQ-OS) unterlegen. (17) Trotzdem war aus der einfachen und reproduzierbaren Anwendung heraus die Klassifikation nach NYHA in kardiologischer Praxis sowie als Surrogat-Endpunkt in klinischen Studien weit verbreitet.

INTERMACS-Klassifikation

Über die NYHA-Klassifikation hinaus wurde für schwer symptomatische Patienten (NYHA-Klasse III/IV) eine weitere Klassifikation eingeführt, welche das klinische Bild, die Prognose und die Indikationsstellung für chirurgische Therapien (kardiale Unterstützungssysteme/Herztransplantation) aufgreift. Es wurden sieben verschiedene Klassen definiert, die zwischen Dyspnoe bei geringer Anstrengung (Klasse 7) und therapierefraktärer kardiogener Schock (Klasse 1) variieren. (18) Da Patienten mit so fortgeschrittener Herzinsuffizienz nicht Teil der nachfolgenden Untersuchung waren, wurde diese nur cursorisch erwähnt.

Klassifikationen nach LVEF – Universal Definition of Heart Failure

Durch die Verbreitung der Echokardiographie als nahezu ubiquitär verfügbare Technik wurde eine morphologische Einordnung möglich. In den Anfängen wurde die Herzinsuffizienz insbesondere durch eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion verstanden. Seit den 1980er Jahren ist jedoch neben der systolischen Herzinsuffizienz auch die Einschränkung der diastolischen Herzfunktion als zusätzliche Entität im Herzinsuffizienzsyndrom bekannt geworden. Die Erkenntnis hierfür rührte von klinischen Beobachtungen her, in denen Patienten klassische Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz aufwiesen, jedoch in der echokardiographischen Untersuchung eine erhaltene Auswurfleistung zeigten. In der Folge dieser Beobachtungen wurden im Folgenden Klassifikationen anhand der linksventrikulären

Auswurfleistung definiert. Nach Kriterien der *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) wird zwischen *Heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) (LVEF \geq 50%), HFpEF *borderline* (LVEF 41-49%) und *Heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) (LVEF \leq 40%) unterschieden.(14) Die *European Society of cardiology* (ESC) definiert ähnliche Subgruppen, wobei statt HFpEF *borderline* die Bezeichnung *Heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF) verwendet wurde und diese im LVEF-Bereich zwischen 40 und 49% definiert wurde. (5) Als Weiterentwicklung dieser entstand die *Universal Definition of heart failure*, welcher sich viele internationale Fachgesellschaften anschlossen. (19)

Diese differenzierte, wie die amerikanischen Leitlinien zuvor zusätzlich zur LVEF zwischen klinischen Schweregraden (A-D). AHA/ACC *Stage A* umfasste Patienten, welche keine objektivierbaren kardiovaskulären Erkrankungszeichen zeigten und in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt waren. Bei diesen Patienten bestand jedoch, entgegen der Normalbevölkerung (*Stage 0*) ein Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In *Stage B* waren Patienten gruppiert, in denen eine strukturelle Herzerkrankung objektivierbar war, jedoch keine Symptome auftraten. *Stage C* umfasste Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die aktuell oder zuvor symptomatisch gewesen waren, während in *Stage D* diejenigen gruppiert sind, welche einer akuten Therapie bedurften.(14)

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Epidemiologie

Die Prävalenz der HFpEF in der Kohorte der Herzinsuffizienten lag in den großen Bevölkerungsstudien bei ca. 40-50%. Die Gesamtprävalenz in der Bevölkerung wurde von einigen Autoren sogar deutlich höher auf 1,1-5-5% geschätzt. (20) Hierbei wurde ein Anstieg der Prävalenz im Alter beschrieben. Einige Autoren gingen davon aus, dass die Prävalenz der HFpEF deutlich höher war als bisher angenommen wurde, da viele insbesondere ältere Patienten nicht kardiologisch vorstellig wurden, sodass die Erkrankung unterdiagnostiziert wurde.

Klinisches Profil

Häufige Risikofaktoren und Komorbiditäten, die aus großen Therapiestudien identifiziert wurden waren neben höherem Alter, Diabetes, Bluthochdruck sowie Adipositas. (21-23) Ferner waren unter den HFpEF-Patienten relativ zu anderen Phänotypen gesehen mehr Frauen. Postmenopausal wurde ein ähnliches Risiko für die Entwicklung einer HFpEF in beiden Geschlechtern angenommen. (24) Eine pathophysiologische Hypothese hierfür wurde in abnehmenden Serumkonzentrationen von Östrogenen postmenopausal postuliert. Es wurde gezeigt, dass Östrogene den vaskulären Tonus durch Steuerung der Expression von eNOS, Prostaglandinen und Endothelin-1 mit dilatierendem Potential modifizieren. Alecrin et.al konnten zudem nach Substitution von Östrogen bei postmenopausalen Patientinnen eine Verbesserung der zuvor gestörten diastolischen Funktion nachweisen. (25) Im Vergleich zu HFrEF – Patienten zeigten sich in epidemiologischen Untersuchungen andere Komorbiditäten. So kamen arterielle Hypertonie, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) und Diabetes mellitus bei HFpEF – Patienten häufiger vor, eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder Myokardinfarkte deutlich seltener als bei HFrEF-Patienten. Somit standen nichtkardiale Komorbiditäten im klinischen Profil des HFpEF-Patienten im Vordergrund. (26) Besonderer pathogenetischer Zusammenhang bestand mit der Niereninsuffizienz, die bidirektional durch verminderte Exkretion inflammatorischer Mediatoren den Progress der HFpEF beeinflusste und von dieser durch geringere Perfusion beeinflusst wurde. (27)

Anhand des klinischen Profils (i.e. Komorbiditäten und Risikofaktoren) untersuchter HFpEF-Patienten definierten Samson et. al verschiedene HFpEF-Phänotypen. (28)

Einen HFpEF-Phänotyp stellte der alternde Patient dar, bei dem der zugrundeliegende dominierende Pathomechanismus über die Abnahme der Elastizität der Gefäße definiert wurde. Durch Abnahme der Windkesselfunktion der Aorta und entsprechende schnellere Leitung der Pulswelle nach peripher wurde eine Steigerung des Blutdrucks und damit der Nachlast des Ventrikels nachgewiesen. Konsekutiv wurde hieraus eine ventrikulo-vaskuläre Entkopplung als Pathomechanismus postuliert. (29) Ursache und pathogenetische Endstrecke dieser war die zuvor beschriebene Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) sowie der gestörte endotheliale Stickstoff-Monoxid-Stoffwechsel, durch die es zu fibrotischem Umbau in Gefäß und Myokard kam. (30)

Dem entgegen wurde der adipöse Phänotyp postuliert, dessen Population häufig 10-15 Jahre jünger war, als andere HFpEF-Patienten. Bei diesen Patienten wurde insbesondere chronische Inflammation, zum einen als direkter Effekt des (viszeralen) Fettgewebes, zum anderen über periphere Insulinresistenz und Diabetes mellitus als pathogenetischer Faktor diskutiert. Durch diese kam es zu einer Abnahme der Elastizität von Gefäßen und Myokard.

(31) Unterstützt wurde diese These durch die Ergebnisse des SELECT-Trials, in dem sich bei übergewichtigen Patienten eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Applikation des Glukagon-like-Peptide (GLP) -1 Rezeptor Antagonisten Semaglutid auch ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigte. (32) Weiterer Faktor war das vermehrte Vorkommen von obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom, als weiterer Risikofaktor für subklinische Inflammation. (33)

Ein weiterer von Samson definierter Phänotyp der HFpEF-Patienten war über Elevation des pulmonalarteriellen Drucks sekundär durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (postkapillär, Klasse II nach Nizza) definiert. Diese korrelierte mit myokardialer Steifigkeit sowie funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und war insbesondere bei Volumenüberladung ausgeprägt. Es konnten jedoch auch präkapilläre Anteile der pulmonalen Hypertonie durch vaskuläre Inflammation nachgewiesen werden. (34, 35)

Zuletzt wurde der KHK-Patient mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF) als vierter Phänotyp beschrieben. Auch wenn die Prävalenz der KHK geringer war, als bei HFrEF- und HFmrEF-Patienten sind je nach untersuchtem Kollektiv 30-50% der HFpEF Patienten betroffen. Hierbei war jedoch die Rate der Myokardinfarkte geringer. Diastolische Dysfunktion wurde hingegen bereits früh als Zeichen koronarer Ischämie, reversibel nach Revaskularisierung beschrieben. (36) Diese Patienten zeichneten sich durch eine erhöhte Hospitalisierung, höhere Raten an zusätzlicher systolischer Dysfunktion sowie ein erhöhtes Risiko der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion aus. (37)

Die beschriebenen pathogenetischen Typen stellten eine Möglichkeit der Subspezifizierung der heterogenen Gruppe der HFpEF dar, jedoch war dies kein internationaler Konsens hinsichtlich der Klassifikation und hatte bisher keinerlei therapeutische Konsequenz.

Diagnosestellung

Nach Leitlinie der ESC wurde neben der zuvor beschriebenen Symptomatik für die Diagnosestellung der HFpEF eine, mit einer geeigneten Technik (Echokardiographie, MRT) ermittelte LVEF $\geq 50\%$ sowie Zeichen der diastolischen Dysfunktion, definiert als E/e'-Verhältnis > 13 definiert. Zudem waren die Erhöhung natriuretischer Peptide (NT-proBNP $> 125\text{pg/ml}$ bzw. BNP $> 35\text{pg/ml}$) und Zeichen struktureller Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Atriums oder des linken Ventrikels) zusätzliche Kriterien. (5)

Echokardiographische Leitlinien der *American Society of Echocardiography* (ASE) und der *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACI) formulierten diagnostische Kriterien anhand derer die diastolische Dysfunktion bei erhaltener LVEF bestimmt werden kann. So war

diese beim Vorliegen von mehr als zwei der folgenden Kriterien anzunehmen: 1. Mittleres e'/e' -Verhältnis >14 , 2. Septale e' -Geschwindigkeit $< 7\text{cm/s}$ / Laterale e' -Geschwindigkeit $< 10\text{cm/s}$, 3. TR-Geschwindigkeit (TR Vmax) $> 2,8\text{m/s}$, 4. LA-Volumenindex $> 34\text{ml/m}^2$ (38)

Die Diagnosestellung einer HFpEF bei kardial kompensierten Patienten, die neben einer Belastungsdyspnoe keine weiteren Symptome der Herzinsuffizienz zeigten verblieb jedoch durch diese Kriterien eine diagnostische Herausforderung. Bei diesen Patienten waren die echokardiographisch bestimmten Füllungsdrücke in Ruhe häufig grenzwertig oder normal. (39) In eine prospektiven Studie mit invasiver Diagnosestellung waren zudem bei 18% der untersuchten Patienten mit diagnostizierter HFpEF die NT-proBNP-Spiegel normal. (40) Um diese diagnostische Lücke zu schließen wurden mehrere Studien bereits publiziert. Borlaug et. al. haben hierfür eine invasive Druckmessung via Links- und Rechts-Herzkatheteruntersuchung untersucht. Der invasiv gemessene systolische pulmonalarterielle Druck unter Belastung sowie der pulmonalarterielle Wedge-Druck nach Vorlast-Erhöhung durch Heben der Beine (Vorlasterrhöhung durch Steigerung des ZVDs) zeigten hohe Sensitivität (96%) und Spezifität (95%) für das Vorliegen einer HFpEF. (41) Zur nichtinvasiven Abschätzung dieser wird seitens der ASE und der EACI die Bestimmung von e' und dem E/e' -Verhältnis unter Belastung empfohlen. (38) Diese korrelierten in vergleichenden Studien mit den invasiv gemessenen ventrikulären Füllungsdrücken (Pulmonalarterieller Verschlussdruck – „Wedge-Druck“/PCWP). (40)

Eine in klinischer Praxis einfach durchführbare Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF wurde von Reddy et. al. publiziert. Der H²PEFF – Score in den neben dem echokardiographisch gemessenen E/e' -Verhältnis sowie der nichtinvasiven Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks, Alter, arterielle Hypertonie, Obesitas und das Vorliegen von Vorhofflimmern eingingen, erlaubte eine valide Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF. (42)

Pathogenese und Pathophysiologie

In der Pathogenese der HFpEF wurden verschiedene zelluläre Mechanismen als ursächlich bewertet, wobei Alterationen des Stoffwechsels von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) eine besondere Rolle einzunehmen schienen. Diese fußten auf subklinischen chronischen Entzündungsreaktionen, welche durch Elevation inflammatorischer Peptide objektivierbar gemacht wurden. Getrieben wurden diese subklinischen Entzündungsreaktionen durch Komorbiditäten und prädisponierende Faktoren wie Diabetes mellitus, COPD oder viszerale Adipositas. Auch die arterielle Hypertonie und ein Eisenmangel spielten in diesem Kontext eine Rolle. (30) Kalogeropoulos et.al konnten in einer

Beobachtungsstudie mit 2610 HFpEF-Patienten eine Verschlechterung der Symptomatik in Patienten zeigen, die erhöhte Serumspiegel von Tumor-Nekrosefaktor (TNF) - alpha und Interleukin (IL)-6 aufwiesen. Das C-reaktive Peptid (CRP) als gängiger klinischer Entzündungsparameter war weder in singulärer Begutachtung noch in kombiniertem Modell mit TNF-alpha und IL-6 signifikant. (43) Für subklinische Inflammation wurde ein gestörter Stoffwechsel für Stickstoffmonoxid sowohl im Kardiomyozyten als auch im Endothel beschrieben, welcher in geringerer Verfügbarkeit dieses resultierte und in der Folge zur kardialen und vaskulären Dysfunktion in HFpEF führte. (29) Ein biochemischer Zusammenhang konnte in Biopsien aus dem Myokard betroffener Patienten nachgewiesen werden indem dort eine reduzierte Aktivität der PKG sowie geringere Konzentrationen für cGMP gemessen wurden. Dies resultierte in einer erhöhten Steifigkeit der Kardiomyozyten durch vermehrte Expression von E-Selectin und *Intercellular adhesion molecule 1*. (44, 45)

Ein weiterer zugrundeliegender Mechanismus wurde in einer Erhöhung des Calcium-Spiegels in der Kardiomyozyten beschrieben, welche sich als ursächlich für gestörte und verzögerte myozytäre Relaxation zeigte. (30) Hierdurch ergab sich pathophysiologisch eine Verschiebung der linksventrikulären Füllung von der frühen in die späte Diastole. Hierdurch stieg konsekutiv der Druck im linken Vorhof und damit der Anteil der aktiven Füllung durch atriale Kontraktion. Konsekutiv resultierten steigende (links-) atriale Füllungsdrücke. Die hieraus folgende postkapilläre pulmonale Hypertonie (in Grundlagenstudie durch Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PCWP) gemessen) stellte einen häufigen Befund bei HFpEF-Patienten dar. (34)

Neben diastolischer Dysfunktion wurden auch systolische Funktionsstörungen bei HFpEF-Patienten nachgewiesen, welche in Ruhe insbesondere in *Strain*-Messungen objektivierbar wurden. Unter Belastung führten erhöhte Nachlast und Unfähigkeit des Ventrikels durch kardiomyozytäre Steifigkeit das enddiastolische Volumen adäquat zu erhöhen (alterierter Calcium und Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel) zur systolischen Dysfunktion. Diese war vornehmlich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu erheben und hatte nachweisliche prognostische Bedeutung in Mortalität und Verschlechterung der systolischen Leistungsfähigkeit im weiteren Krankheitsverlauf. (29)

Neben diesen kardialen Faktoren war die endotheliale und hierdurch bedingt vaskuläre Dysfunktion in der Pathogenese der HFpEF bedeutsam. Akiyama et. al. zeigten in prospektiver Untersuchung zum einen den auch nach Adjustierung für Komorbiditäten bestehenden Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und dem Vorliegen einer HFpEF, zum anderen die prognostische Bedeutung dieser. (46) Mechanistisch wirkte sich diese in verminderter Autoregulation des Gefäßtonus aus, wodurch die vaskuläre Gegenregulation bei Veränderungen der Vorlast des Herzens sowie das Schlagvolumen reduziert war. Borlaug

beschrieb diesen Pathomechanismus als ventrikulo-vaskuläre Entkoppelung, resultierend in labiler Blutdruckeinstellung. (29) Labile Blutdruckeinstellung zeigte sich in der Folge als Reiz zu humoraler Gegenregulation (u.a. RAAS, Vasopressin, NO, Adrenomedullin) und trug zur Überaktivierung humoraler Systeme im Herzinsuffizienzsyndrom bei. (29, 47)

Im Voranschreiten und der Verschlechterung der HFpEF wurde der Einschränkung der Nierenfunktion eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Pathophysiologisch konnte gezeigt werden, dass es durch abnehmende glomeruläre Filtration zur Akkumulation von Kochsalz und konsekutiv Plasmavolumen kam. Ferner war die Elimination von Entzündungsmediatoren herabgesetzt. Hierdurch wurde der pathophysiologisch entscheidende Prozess der vaskulären und myokardialen Inflammation verstärkt und durch die Volumenüberladung das Risiko für kardiale Dekompensation erhöht. Im Gegenzug bedingte eine Verschlechterung der kardialen Leistungsfähigkeit eine Abnahme der renalen Funktion durch venöse Stauung auf der einen und abnehmendes Herzzeitvolumen auf der anderen Seite. War die Abnahme des Herzzeitvolumens Ursache einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate wurde dieses als kardioresnales Syndrom definiert. Zudem betraf die systemische Inflammation via Einschränkung der vaskulären Eigenregulation zusätzlich insbesondere präkapilläre renale Gefäße mit konsekutiver Funktionseinschränkung. (27)

Outcome

Um das *Outcome* und die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten zu stratifizieren wurden in gängigen Studien neben der Mortalität auch die Hospitalisierung als Studienendpunkte definiert. Häufig wurde in diesem Kontext zwischen kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Ursachen diskriminiert. Die Gesamt-Mortalität unterschied sich in verschiedenen Querschnittsstudien nicht signifikant zwischen den verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz. (48) In einer multizentrischen Studie haben Bhatia et.al. keine signifikanten Unterschiede zwischen HFrEF und HFpEF-Patienten hinsichtlich des 30-Tages sowie des Ein-Jahresüberlebens errechnet (HFpEF 5% vs. 7% Mortalität für HFrEF $p=0.08$). (49) Konkordante Daten lieferte der OPTIMIZE-HF-Trial, in dem jedoch zusätzlich die Mortalität während des stationären Aufenthalts verglichen wurde. Dort hatten HFpEF-Patienten ein geringeres Risiko (2,9% vs. 3,9% bei Vorliegen einer HFrEF, $p<0.01$). Nach Entlassung zeigten sich vergleichbare Raten an Rehospitalisierung und Mortalität (9,5% für HFpEF und 9,8% für HFrEF, $p=0,46$). (50) Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Owan et. al., die kurzfristig geringere Mortalität bei erhaltener LVEF, jedoch mit Angleichung der Prognose im Verlauf herausarbeiten konnten. (51) Der Anteil der nichtkardialen Todesfälle war in den HFpEF-Kohorten größer als bei reduzierter systolischer Funktion. (24, 52) Verglichen mit

HFrEF-Patienten waren die Hospitalisierungsraten der HFpEF-Patienten ähnlich. Differenzen ergaben sich aus dem Grund der Hospitalisierung, indem HFpEF-Patienten häufiger auf Grund nichtkardialer Diagnosen hospitalisiert wurden. Ather et. al. haben in einer großen Kohorte ambulanter Patienten den Einfluss verschiedener Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben untersucht und die Ergebnisse in den Phänotypen der Herzinsuffizienz verglichen. Differenzen zeigten sich lediglich im Falle der zusätzlichen Diagnose einer COPD, die zwar die prognoselimitierend in jeder Form der Herzinsuffizienz war, jedoch besonders in HFpEF lebensverkürzend wirkte. (26) Unterschiede in der Prognose (Hospitalisierung auf Grund kardiovaskulärer Genese oder Gesamtüberleben) zwischen den Geschlechtern wurden im DIG-Trial untersucht. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe der HFpEF-Patienten. Hospitalisierungen auf Grund nicht kardiovaskulärer Genese waren jedoch bei Männern häufiger als bei Frauen. (53)

Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)

Die HFmrEF wurde als Phänotyp der Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion beschrieben. Patienten dieses Phänotyps wurden zuerst in 2013 in den ACC/AHA Guidelines unter dem Namen HFrEF *borderline* klassifiziert. Hierfür waren die typischen Symptome einer Herzinsuffizienz sowie eine echokardiographisch bestimmte LVEF von 41-49% diagnostische Kriterien. Diese Definition war ähnlich mit der ESC-Definition der HFmrEF, für deren Diagnosestellung eine LVEF von 40-49% definiert wurde. (5, 14) Neben der Einschränkung der LVEF und einer klinischen Symptomatik forderten die ESC-Leitlinien eine Elevation des BNP's ($\geq 35\text{pg/ml}$) bzw. des NT-proBNP's ($\geq 125\text{pg/ml}$). (14) Die Implementation eines dritten Phänotyps zwischen HFpEF und HFrEF erlaubte eine klarere Unterscheidung zwischen diesen Phänotypen und reduzierten die pathophysiologische Schnittmenge.

Epidemiologie

In großen Kohortenstudien wurde die Prävalenz der HFpEF *borderline* oder HFmrEF mit 13-24% der Herzinsuffizienten angegeben. Der Anteil dieser an der Gesamtheit aller Herzinsuffizienzpatienten mit Hospitalisierung war, zieht man das GWTG-HF-Register heran, über die Zeit hinweg stabil, während hier die Anzahl der HFpEF-Patienten zu- und die der HFrEF-Patienten in den letzten Jahren abnahm. (54)

Klinisches Profil

Daten aus Kohortenstudien zeigten, dass das klinische Profil der Patienten mit den HFpEF Patienten ähnlicher ist, als das der HFrEF-Patienten. Sweitzer et. al. haben hierfür im ADHERE –Register (*The Acute Decompensated Heart Failure Registry*), in welchem Aufzeichnungen von über 100.000 akut kardial dekompenzierten Patienten registriert wurden, epidemiologische Daten ausgewertet und verglichen. Hierbei wurden vier verschiedene Gruppen nach Grad der Einschränkung der linksventrikulären Funktion definiert. Patienten mit schwerer (LVEF <25%), moderat (LVEF 25-40%), geringer (40-55%) Einschränkung der systolischen Funktion wurden Patienten mit erhaltener systolischer Funktion (LVEF > 55%) gegenübergestellt. Unterschiede zeigten sich hier bereits in der Demographie. Die Patienten mit erhaltener oder gering reduzierter LV-Funktion waren eher älter ($74,3 \pm 13,3$ Jahre vs. $67,8 \pm 14,7$ Jahre) und zu größerem Anteil weiblich (69,4% vs. 33,6%). In der Ätiologie der Herzinsuffizienz waren ebenfalls Unterschiede zu beziffern. Die Patienten mit gering reduzierter oder erhaltener linksventrikulärer Funktion hatten häufiger eine hypertensive und seltener eine ischämische Ursache für ihre Herzinsuffizienz, verglichen mit den Patienten mit höhergradiger Einschränkung der LV-Funktion. Unterschiede zwischen HFpEF und HFmrEF bestanden insbesondere in der Prävalenz der koronaren Herzerkrankung sowie von Vorhofflimmern, welche bei HFmrEF-Patienten signifikant häufiger verkamen. Der Anteil dieser glich hierbei dem in der HFrEF-Kohorte. (55) Insbesondere Männer hatten eher eine ischämische Genese (54% vs. 26%), während bei Frauen die Hypertension überwog (30% vs. 18%). (56) Ähnliche Beobachtungen wurden im OPTIMIZE-HF-Trial in > 40.000 Patienten gemacht. (50) Daten aus dem GWTG-HF-Register zeigten, dass Prävalenzen von COPD, chronischen Nierenerkrankungen, Anämie und arterieller Hypertonie in HFpEF- und HFrEF-Patienten vergleichbar sind. (57)

Pathophysiologie

Während der zugrundeliegende Pathomechanismus bei den HFpEF- und den HFrEF-Patienten durch einerseits systolische und zusätzlich ggf. diastolische, andererseits rein diastolische Funktionsstörung distinkt definiert wurde, ist dies für die HFmrEF nicht so eindeutig definiert worden. In den ESC-Guidelines wurde als grundlegender Pathomechanismus der HFmrEF eine gemischt diastolische und systolische Funktionsstörung postuliert. (5) Somit verblieb die Frage, ob es sich um eine eigene Entität oder ein Transitionsstadium zwischen HFpEF und HFrEF handelte. Zur weiteren Einordnung dieser

Fragestellung haben Rastogi et. al. aus dem *Washington University Heart Failure Register* HFmrEF-Patienten selektiert und anhand der Entwicklung der LVEF in drei Gruppen (Transition von HFpEF zu HFmrEF, Transition von HFrEF sowie stabile LVEF zwischen 40 und 50%) unterteilt und in einem 24-monatigen *Follow-up* telefonisch interviewt. Das klinische Profil entsprach bei den Patienten mit zuletzt geringerer LVEF dem der HFrEF, während bei denen mit zuletzt höherer LVEF das klinische Profil der HFpEF dominant war. (58) In der Pathogenese wurde für die HFmrEF eine hybride Position zwischen den anderen Phänotypen postuliert. In der Biomarker-Charakterisierung von akut hospitalisierten HFmrEF-Patienten zeigte sich ein differentielles Bild zur HFrEF und HFpEF. Während in HFpEF insbesondere Inflammationsmarker und Marker endothelialer Funktion erhöht waren und in HFrEF Marker myokardialer Wandspannung und Hypoxie das Bild prägten, zeigten sich in akut dekompensierter HFmrEF sowohl inflammatorische, als auch myokardiale Marker erhöht. (59)

Outcome

Morbidität und Mortalität in der Kohorte der HFmrEF-Patienten wurden in mehreren großen Studien untersucht, wobei sich sowohl die Raten der Re-Admission im Krankenhaus als auch die Mortalität zwischen den HFpEF- und den HFrEF-Patienten befanden. Im OPTIMIZE-HF-Trial in dem über 40.000 Patienten mit akuter kardialer Dekompensation eingeschlossen wurden, wurde zum Vergleich mit HFrEF-Patienten (LVEF <40%) die Gruppe der HFpEF Patienten einmal mit LVEF $\geq 50\%$ und einmal $\geq 40\%$ definiert. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen HFpEF- und HFmrEF Patienten (Mortalität 2,9% vs. 3,0%, $p=0.23$). Im Vergleich mit HFrEF-Patienten war die Mortalität signifikant geringer. (50) Ähnliche Ergebnisse zeigten Bhatia et. al. in einer Studie an kanadischen Patienten in der > 2800 Patienten sowie Daten aus dem GWTG-HF-Register. (49) Als prognostisch relevante Komorbiditäten, welche die Mortalität beeinflussen, wurden COPD und chronische Niereninsuffizienz nachgewiesen. (60)

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Epidemiologie

Die Prävalenz der HFrEF wurde in epidemiologischen Querschnittstudien als etwa mit der der HFpEF vergleichbar beschrieben. Relativ zu dieser nahm jedoch die Inzidenz in den letzten Jahren ab. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich eine Dominanz des männlichen Geschlechts. (1) Dies wurde auf eine höhere Inzidenz ischämischer und toxischer Genese der

HFrEF (z.B. durch Alkoholismus) zurückgeführt, während sich andere Ursachen (z.B. postinflammatorische oder Tachymyopathien) deutlich geringer geschlechtsspezifisch zeigten. (3)

Klinisches Profil

Einen starken Zusammenhang mit dem Vorliegen einer HFrEF hatten, legt man Ergebnisse der Framingham Heart Study zugrunde männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, höhere Herzfrequenz, erhöhte Cholesterinspiegel, linksventrikuläre Hypertrophie und das Vorliegen eines Linksschenkelblocks. (61)

Pathogenese und Pathophysiologie

In der Pathogenese der HFrEF wurden im Vergleich mit der HFpEF deutlich häufiger ischämische Ursachen gefunden. Auch inflammatorische (postmyokarditische Kardiomyopathien), valvuläre Pathologien oder genetische Variationen (erbliche Formen dilatativer Kardiomyopathien) zeigten sich häufiger ursächlich. (61)

Pathophysiologisch standen die Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion durch polyätiologischen myokardialen Kontraktilitätsverlust und in der Konsequenz die Reduktion des Herzzeitvolumens im Vordergrund. Aus dieser resultierte ein relativer Sauerstoffmangel in den Endorganen. Als Folge des geringeren Herzzeitvolumens fand sich eine kompensatorische Steigerung der Nachlast durch Vasokonstriktion. Hierdurch wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) gesteigert, die Kardiomyozyten gedehnt und der Ventrikel dilatiert. (62) Kompensatorisch steigerte der erhöhte Sympathikotonus via adrenergem Stimulus die Kontraktilität der Kardiomyozyten. Ferner wurde gezeigt, dass über Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, sowie der Freisetzung von Vasopressin der Vasotonus und das zirkulierende Blutvolumen erhöht wurden, was in zusätzlicher Steigerung der Vorlast resultierte. Hierdurch stiegen Blutdruck und hiervon abhängig die Endorganperfusion. Kontraktilitätssteigerung sowie erhöhte Nachlast resultierten in erhöhtem Sauerstoffbedarf am Myokard und führen in Kombination mit humoraler Aktivierung dieses mittel- bis längerfristig zu Zelluntergang und fibrotischem Umbau. Das Durchbrechen dieser Regelkreise stellte ein Ziel der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie dar.

Outcome

Das *Outcome* der HFrEF-Patienten wurde mit der Etablierung einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie seit den ersten statistischen Erhebungen in den 1970er Jahren deutlich verbessert. Jedoch war in aktuellen epidemiologischen Erhebungen die Mortalitätsrate insbesondere nach Hospitalisierung weiterhin hoch. Die Ein-Jahres-Mortalität beträgt 7,2 %, die 5-Jahres-Überlebensrate nur 24,7 % nach Hospitalisierung. Nach Diagnosestellung einer HFrEF lag die Hospitalisierungsrate bei 31,9 %. (63)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Die medizinischen Leitlinien haben für die Therapie der Herzinsuffizienz verschiedene Substanzklassen empfohlen, die sich jedoch zwischen den Phänotypen der Herzinsuffizienz sich als unterschiedlich wirksam herausgestellt haben. Arrivierte Protokolle existierten hierbei insbesondere für die HFrEF sowie in Teilen auch für HFmrEF. Die Therapie der HFpEF hat den geringsten Evidenzgrad. Folgende Substanzklassen wurden bisher empfohlen:

ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten

Der pathophysiologisch gesteigerten Aktivität des RAAS Rechnung tragend gehörten *Angiotensin-converting Enzyme* (ACE)-Hemmer und Angiotensin (AT)-1-Antagonisten zur Standardtherapie der HFrEF. Mit ACE-Hemmern oder AT-II-Antagonisten therapierte Patienten hatten in Studien ein signifikant reduziertes Risiko, zu versterben, (64, 65) oder auf Grund der Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden. (66, 67) Hieraus resultierte eine Klasse I Leitlinienempfehlung für den Einsatz bei HFrEF-Patienten. Bei HFmrEF und HFpEF zeigte sich die Datenlage weniger eindeutig. Die *CHARM-Preserved*-Studie mit 3023 untersuchten Probanden konnte keine Überlegenheit einer Therapie mit Candesartan gegenüber Placebo zur Prävention des kardialen Tods nachweisen, jedoch eine Reduktion der Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz zeigen. Hieraus resultiert eine Klasse IIb-Empfehlung zum Einsatz von AT-II-Antagonisten in der Therapie der HFmrEF. (6) Im Gegensatz hierzu konnten weder PEP-CHF (Perdinopril in älteren Patienten) (68) noch I-PRESERVE (Irbesartan) (69) einen signifikanten Benefit der Therapie gegenüber Placebo nachweisen.

In der Therapie von HFmrEF-Patienten mit AT-II-Rezeptorantagonisten zeigten im *CHARM*- und *I-PRESERVE*-Trail lediglich eine Reduktion der Hospitalisierung, nicht der Mortalität. Abseits der randomisiert kontrollierten Medikamentenstudien ließ sich in der Observation des

OPTIMIZE-HF-Trials kein Benefit durch AT-II-Rezeptorblockade, ACE-Inhibition oder β -Blockade bei HFmrEF-Patienten nachweisen. (70) Konträr hierzu standen Ergebnisse aus dem SwedeHF-Register, in dem eine signifikante Risikoreduktion der Mortalität durch ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptorantagonisten in allen Phänotypen der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnte, wobei hier auch ein Effekt durch die Einstellung einer arteriellen Hypertonie diskutiert wurde. (71)

Angiotensin-Nepilysin-Inhibitoren

Neuere Therapeutika zur Behandlung der Herzinsuffizienz griffen neben der Hemmung des RAAS auch eine Abbauhemmung verschiedener vasoaktiver Proteohormone durch Nepilysin auf. Sacubitril/Valsartan (Entresto ®) wurden in chronischer (PARADIGM-HF) und akuter Herzinsuffizienz (PIONEER-HF) gegen die Standardtherapie mit ACE-Hemmern getestet. Hier zeigten sich signifikante Vorteile der Interventionsgruppen in Überleben und Rehospitalisierung. (72, 73) Aktuelle Daten der TRANSITION-Studie konnten die Sicherheit des Therapiebeginns hiermit bei bisher therapienaiven Patienten nachweisen. (74) Getestet an 301 HFpEF-Patienten im Rahmen der PARAMOUNT-Studie zeigte Sacubitril/Valsartan eine signifikante Reduktion des NT-proBNPs. (75) In der Folgestudie (PARAGON-HF) wurden die therapeutischen Eigenschaften in der Therapie der HFpEF und der HFmrEF untersucht und gegen Valsartan-Monotherapie verglichen. Hier zeigten sich Unterschiede zwischen den Phänotypen, indem nur die Patienten mit gering eingeschränkter LV-Funktion eine signifikante Mortalitätsreduktion aufwiesen. Für HFpEF-Patienten mit normaler oder hyperdynamer LVEF wurde der klinische Endpunkt (Composite aus Hospitalisierung und Mortalität) knapp verfehlt. (21) Aktuelle ESC-Leitlinien wiesen eine Klasse I Empfehlung für den Einsatz bei HFReEF sowie eine Klasse IIb Empfehlung für den Einsatz bei HFmrEF aus. (76)

Mineralkortikoidantagonisten

Ähnlich wie ACE-Hemmer/AT-II-Antagonisten wurde durch Mineralkortikoidantagonisten das pathologisch gesteigerte RAAS aufgegriffen. Die Therapie mit diesen konnte eine Reduktion sowohl von Mortalität, als auch der Hospitalisierung in chronischer Herzinsuffizienz erzielen. (77, 78) Leitlinienempfehlungen bestehen zum Einsatz bei einer LVEF < 35 % und einer Symptomatik entsprechend NYHA II-IV. (5, 14) Ergebnisse der TOPCAT- Studie bei HFmrEF konnten keine signifikante Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung, überlebtem Herz-Kreislaufstillstand und kardialen Tod nachweisen, jedoch profitierten die Patienten mit einer LVEF zwischen 45 und 50 % mehr im Sinne geringerer

Hospitalisierung, sodass eine Klasse IIb-Empfehlung nach *AHA/ACC-Guidelines* für die Therapie mit Spironolacton erging. (6)

Beim HFpEF-Patienten konnte im Aldo-DHF-Trial konnte unter Spironolactontherapie eine Abnahme der diastolischen Dysfunktion nachgewiesen werden, jedoch ohne signifikante Beeinflussung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität sowie der erreichten Strecke im 6-Minuten-Gehtest. (79) In der multizentrischen TOPCAT-Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Spironolacton und Placebo hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts aus kardialem Tod, Herz-Kreislaufstillstand und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung beim Patienten mit erhaltener LVEF nachgewiesen. (23) In nachfolgender Subgruppenanalyse zeigte sich für den sekundären Endpunkt der Hospitalisierung unter Spironolacton eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,83 $p=0,04$). Die Wirksamkeit von Aldosteronantagonisten bei HFpEF-Patienten ist Gegenstand aktuell laufender Untersuchungen (SPIRIT-HF).

β-Blocker

Die Übererregung des sympathischen Nervensystems und konsekutiv erhöhte endogene Katecholamine führten über positive Chronotropie sowie positive Inotropie zur Steigerung des kardialen Sauerstoffverbrauchs. Diesen Pathomechanismus aufgreifend wurden β-Rezeptorenblocker standardisiert in der Therapie der HFrEF eingesetzt. Hierdurch wurden signifikante Reduktionen der Mortalität erzielt. (80) Evidenzen für einen Einsatz in HFpEF existierten nicht. Hinsichtlich des Einsatzes bei HFmrEF wies die aktuelle ESC-Leitlinie eine Klasse IIb-Empfehlung aus. (76)

SGLT2-Inhibitoren

Einen relativ neuen Therapieansatz im Herzinsuffizienzsyndrom stellte die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren dar. Diese Medikamente, die initial zur Therapie des Diabetes mellitus entwickelt wurden, zeigten bereits in den Zulassungsstudien einen Überlebensvorteil bei Herzinsuffizienzpatienten. (81) In DAPA-HF wurde Dapagliflozin in einer randomisiert kontrollierten Studie bei HFrEF-Patienten gegen die Standardtherapie getestet. Es zeigte sich unabhängig von Vorliegen eines Diabetes mellitus eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierung. (82) Ähnliche Ergebnisse lieferte der EMPEROR-*reduced* Trial, in dem Probanden mit einer LVEF < 40% eingeschlossen wurden. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung. (83)

In nachfolgenden Trials wurde Evidenz für eine Risikoreduktion bei Vorliegen einer HFpEF geliefert. Im *EMPEROR-preserved*-Trail konnte eine Reduktion des Risikos für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus nachweisen. (84) Im *DELIVER*-Trial bestätigte sich auch der klinische Nutzen des Einsatzes von Dapagliflozin bei HFpEF, unabhängig von der LVEF. (85) In Folge dieser aktuellen Studienergebnisse ist der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren in die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur medikamentösen Herzinsuffizienztherapie für alle Phänotypen der Herzinsuffizienz aufgenommen worden. Über den genauen Mechanismus nach dem diese Präparate die Pathophysiologie positiv beeinflussten, bestand kein Konsens. (86) Neben der Glucosurie mit konsekutiver milder osmotischer Diurese und entsprechender Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens wurden direkte Effekte von SGLT-2-Inhibitoren auf die Resorption von Natrium im proximalen Tubulus des Nephrons diskutiert. Über den Eingriff in die Natrium-Homöostase wurden insbesondere additive Effekte zu klassischen Diuretika auf die De-Kongestion von kardial dekompensierten Patienten diskutiert. (87) Ein weiterer diskutierter Ansatz war, dass durch Reduktion der zirkulierenden Glucose Signalwege des Hungerstoffwechsels via Adenosin-Monophosphatkinasen (AMPK) und Sirtuin (SIRT) aktiviert wurden, während proinflammatorische Signalkaskaden via mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) herabreguliert wurden. Hierdurch zeigte sich in experimentellen Daten eine Reduktion des oxidativen Stresses auf den Kardiomyozyten. (88) Eine Bestätigung dieser Daten ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Diuretika

Die Anwendung von harntreibenden Substanzen wurde in den Leitlinien bei Zeichen der Kongestion in Dauer- sowie bedarfsgesteuerter Therapie empfohlen (Klasse I) und trägt dem Pathomechanismus der Volumenüberladung im Herzinsuffizienzsyndrom Rechnung. (5) Hierfür standen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die die renale Resorption von Elektrolyten und konsekutiv durch den entstehenden onkotischen Gradienten freien Wassers verhindern. Diese Empfehlung fußte auf systematischem Review bisheriger RCTs, die eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eine Reduktion der Hospitalisierungen nachweisen konnten. Evidenz für eine Mortalitätsreduktion unter diuretischer Therapie bestand keine, trotzdem waren Diuretika im Sinne einer rein symptomatischen Therapie die häufigste verordnete Substanzklasse bei Herzinsuffizienz. (89) In vielen Fällen kommen hierbei mit Furosemid und Torasemid Schleifendiuretika zum Einsatz. Kürzlich wurden diese beiden Medikamente im *TRANSFORM-HF-Trial* miteinander verglichen. Im Nachgang an eine Hospitalisierung eingesetzt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Reduktion von Mortalität (26,1% in Torasemid- und 26,2% in

Furosemidgruppe; HR 1,02 [95% CI, 0,89-1,18]) oder erneuter Hospitalisierung (Rate Ratio 0,94 [95% CI, 0,84-1,07]) zwischen der Furosemid- und der Torasemidgruppe. Entscheidend für die Vermeidung einer erneuten Hospitalisierung schien somit nicht die Auswahl des Diuretikums, sondern die passende Dosierung und konsequente Einnahme dieses zu sein. (90)

Weitere Therapeutika

Ivabradin

Der If-Kaliumkanalblocker Ivabradin wurde in den aktuell gültigen Leitlinien bei HFrEF-Patienten mit einer LVEF < 35% und einer Herzfrequenz von >70/min unter der maximalen oder maximal tolerierten beta-Blockerdosis zur Vermeidung Reduktion der Hospitalisierung und des kardialen Todes empfohlen (Klasse IIa). (76)

Löslicher Guanylatcyclaseinhibitor

Als Vertreter dieser Substanzklasse fand Vericiguat Einzug in die aktuellen Leitlinien bei HFrEF-Patienten die unter einer bisher leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie eine Verschlechterung der LVEF zeigten (Klasse IIB). (76)

Nichtmedikamentöse Therapie

Körperliche Aktivität

Abseits der medikamentösen Behandlung beschäftigten sich viele Studien mit nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Hierbei fällt über die Phänotypen hinweg aerobes Training eine besondere Betrachtung zu. In multizentrischer Analyse des ACTION-HF-Trials konnte bei HFrEF-Patienten eine Reduktion der Hospitalisierung sowie Mortalität durch regelmäßiges Training nachgewiesen werden. (91) Kitzman et. al. konnten eine Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik auch in einem HFpEF-Kollektiv bestätigen und additiven Nutzen zusätzlicher diätetischer Maßnahmen nachweisen. (92) Als ursächlich für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei regelmäßiger Bewegung wird eine effizientere periphere Sauerstoffausschöpfung diskutiert. (93) Über aerobes Training hinaus konnte hochintensives Training (HIIT) keinen zusätzlichen Benefit beim HFpEF-Patienten nachweisen. (94) Empfohlen wurden 30 Minuten aerobes Training an mindestens fünf Tagen pro Woche.

Device-Therapie

Europäische Leitlinien empfehlen neben der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz in ausgewählten Patientengruppen interventionelle oder operative Verfahren. Diese sind für die im Folgenden untersuchte Fragestellung von geringerer Bedeutung und werden hier entsprechend nur cursorisch erwähnt.

HFrEF-Patienten mit einer LVEF $<35\%$ und einer Überlebensprognose von $>$ einem Jahr wurde die Implantation eines ICD-Systems zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztods durch ventrikuläre Tachykardien empfohlen. Sollten die Patienten einen Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von >140 ms aufweisen sollte alternierend zur kardialen Resynchronisation die Implantation eines CRT-D-Systems erwogen werden.

Patienten mit bestehenden Herzklappenfehlern sollten interdisziplinär zwischen Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten besprochen werden, um Therapieindikation und –Modus festzulegen.(5)

2.2 Biomarker

Biomarker (zusammensetzt aus biologischer Marker) wurden definiert als Parameter, welche biologische, pathomechanistische oder prognostische Information in distinkten Erkrankungen oder Syndromen haben. Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen werden Biomarker sowohl in der Diagnostik akuter oder chronischer Erkrankungen, in der Therapiesteuerung und -Monitoring sowie Prognoseabschätzung dieser verwendet. Biomarker, die eine Reproduzierbarkeit sowohl in der Bestimmung als auch in der beinhalteten Information bieten, sind zudem geeignet, in Studien als Surrogat-Endpunkte zu dienen. (95)

Die Anforderungen die an neue Biomarker im Kontext der Herzinsuffizienz gestellt werden wurden von Ibrahim und Januzzi wie folgt charakterisiert.

1. Biomarker sollten möglichst genau zu messen sein.
2. Der hierfür notwendige Essay sollte überall verfügbar, kostengünstig und gut zu interpretieren sein, bei bekannten Referenzwerten. Zudem sollte das Ergebnis rasch vorliegen, möglichst spezifisch sein und prä-, intra- und postanalytische Fehler gering sein.
3. Neue Biomarker sollten einen Pathomechanismus der Herzinsuffizienz abbilden.
4. Die Information, die der neue Biomarker beinhaltet sollte, nicht durch körperliche Untersuchung oder andere laborchemische Bestimmung verfügbar sein.
5. Die Information durch den neuen Biomarker sollte diagnostisch, in Risikoabschätzung, oder Therapiesteuerung einsetzbar sein. (96)

Im Folgenden wollten wir den Stand der bisherigen Studien zu den in dieser Arbeit untersuchten Biomarkern darstellen. Hierbei sollte zunächst der Stand der Literatur für die neuen Biomarker CT-proAVP, MR-proADM und MR-proANP dargestellt werden, dann sollte selbiges für den arrivierten Marker NT-proBNP wiederholt werden. Für alle Biomarker sollte die Synthese, sowie die Rezeptorstruktur zusammengefasst werden. Ferner wurden bekannte Determinanten und Einflussfaktoren dargestellt. Zudem wurde der Stand der Literatur zu prognostischer Bedeutung im Herzinsuffizienzsyndrom und bei anderen Erkrankungen dargestellt. Hierdurch sollte ein Überblick zusammengefasst werden, um spätere Überlegungen in der Diskussion der Ergebnisse vorzubereiten.

Carboxy-terminales pro Arginin-Vasopressin (CT-proAVP)

Synthese und Bestimmung

CT-proAVP (synonym oft Copeptin) wurde als humoraler Biomarker beschrieben, welcher prognostische Information in kardiovaskulären Erkrankungen beinhaltet. CT-proAVP wurde zuerst durch Holwerda in 1972 beschrieben und besteht aus 39 Aminosäuren mit hohem Leucin-Anteil. (97) Es handelte sich hierbei um ein Peptid, welches aus demselben Vorläufer-Protein (pre-proAVP) stammt wie Arginin-Vasopressin. Pre-pro Arginin-Vasopressin zeigte sich als Peptid aus 164 Aminosäuren, das neben CT-proAVP und Vasopressin ein Signalpeptid und Neurophysin II beinhaltet. Das Vorläufer-Protein pre-proAVP wurde in den magnozellulären Neuronen des supraoptischen und paraventriculären Hypothalamuskerns aus dem AVP-Gen synthetisiert. Auf dem axonalen Transport durch das Infundibulum hypothalami bis in den Hypophysenhinterlappen erfolgte ein mehrstufiger Splicing-Prozess in Folge dessen aus pre-proAVP neben dem vasoaktiven AVP Neurophysin II, CT-proAVP und ein Signalpeptid abgespalten wurden. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass CT-pro AVP äquimolar zu Vasopressin synthetisiert wird und entsprechend als Surrogat für Jenes gelten kann. Entgegen Vasopressin, welches lediglich eine Halbwertszeit von 5-20 min hat, ist CT-proAVP über Tage stabil. (98) In mehreren Studien zeigte es sich robust gegenüber hormonellen Schwankungen und circadianer Rhythmik. (99, 100) Allerdings waren die Plasmakonzentrationen entsprechend des Sekretionsmechanismus rasch durch Volumenveränderungen manipulierbar. (101) Normwerte in gesunden Probanden wurden zwischen 1 und 12 pmol/l bestimmt, wobei keine Abhängigkeit von dem Alter der Probanden vorbeschrieben wurde. Männer zeigten in der Regel 1 pmol/l höhere Plasmaspiegel als Frauen. (98)

Sekretion

Der physiologische Reiz der Ausschüttung der so entstandenen Peptide stellte Veränderungen des onkotischen Drucks dar. Hierdurch nahm das intrazelluläre Volumen der osmoregulatorischen Neurone im anterioren Hypothalamus ab und die vasoaktiven Hormone wurden freigesetzt. (102) Hierbei reagierten die Zellen auf geringste Veränderungen der Osmolalität, indem bereits Abweichungen von 1% vom Zielwert (280 mOSm/kg) einen adäquaten Sekretionsreiz darstellten. (47) Zudem stellte ein Blutdruckabfall >10% gemessen an den Barorezeptoren einen weiteren Stimulationsreiz dar. Neben diesem Ursprung wurde die Synthese von pre-proAVP auch in den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus

analog zu *Corticotropin releasing Hormone* (CRH) untersucht. Vasopressin, welches dort synthetisiert wurde, wurde direkt in das Portalvenensystem der Adenohypophyse abgegeben und stimulierte dort die Synthese von ACTH. Entsprechend konnte eine agonistische Wirkung von CRH und Vasopressin in der Stressreaktion des Körpers gezeigt werden. (103) Es wurde postuliert, dass der vornehmliche Sekretionsmechanismus bei Herzinsuffizienzpatienten nicht über den physiologischen Mechanismus der Abweichung der Osmolalität funktioniert, sondern Abfall des Blutdrucks durch geringes Herzzeitvolumen die hauptsächliche Determinante darstellt. (47)

Rezeptor und biologische Aktivität

Vasopressin entfaltet seine biologische Aktivität via G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. In der Regulation des Blutdrucks war die Wirkung an endothelialen V1-Rezeptoren relevant. Diese zeigten sich als mit einem Gq-Protein gekoppelt und induzierten via PKI-Aktivierung und konsekutivem Calcium-Influx in der glatten Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion. Durch die resultierende Nachlast-Erhöhung stieg der Blutdruck. Die vasomotorische Wirkung von Vasopressin war insbesondere in peripheren, kleinen Arterien und bei Vasoplegie zu beobachten. So war die Steigerung des Blutdrucks durch Vasopressingabe bei septischen Patienten höher als bei gesunden Kontrollpersonen. (104) Strukturgleiche Rezeptoren (je nach Literatur auch als V3-Rezeptor benannt) fanden sich zudem in der Adenohypophyse, in der Vasopressin die Ausschüttung von ACTH moduliert. (105) V1-Rezeptoren befanden sich zudem an Kardiomyozyten. Bindung an diese erhöhte auf selbigem Weg die intrazellulären Calcium-Spiegel. Hieraus resultierte eine Steigerung der Inotropie. (104) Neben akuter Erhöhung der Inotropie zum Erhalt der Homöostase induzierte eine Bindung an kardiale Rezeptoren eine Hypertrophie via ERK 1/2 Signalweg. In den Sammelrohren der Niere führte die Bindung von Vasopressin an V2-Rezeptoren, via Gs-Protein und konsekutive cAMP-Erhöhung zur Synthese sowie die Translokation von Aquaporin 2 in die zelluläre Membran. Die Rückresorption von freiem Wasser wurde hierdurch gesteigert. Hieraus resultierte eine Abnahme des onkotischen Drucks. Für CT-proAVP selbst konnte bisher keine biologische Aktivität nachgewiesen werden.

Pathophysiologie im Herzinsuffizienzsyndrom

In der Pathogenese der Herzinsuffizienz wurde die neurohumorale Rolle von Vasopressin bereits eingehend bewertet. Die Aktivierung von Vasopressin zur Aufrechterhaltung der Homöostase und eines ausreichenden Perfusionsdrucks führte pathomechanistisch zur

Erhöhung von zum einen der Nachlast durch periphere Vasokonstriktion, zum anderen zu vermehrter Flüssigkeitsretention. Beide Mechanismen trugen potentiell zur Dekompensation einer Herzinsuffizienz bei. (97) Zudem wiesen Grundlagenstudien auf eine direkt Hypertrophie und Fibrosierung des Myokards induzierende Wirkung hin. (106) Mechanistisch konnten Fan et. al. die Induktion kardialer Fibrose durch die Reduktion der Stickstoffmonoxid-Produktion im Tiermodell nachweisen. (106) Die Pathophysiologie des Vasopressins im Herzinsuffizienzsyndrom aufgreifend wurden Vasopressin-Rezeptorantagonisten (Tolvaptan) in der Herzinsuffizienztherapie getestet, jedoch ohne zusätzlichen klinischen Nutzen nachweisen zu können. (107)

CT-proAVP als Biomarker

CT-proAVP wurde als Biomarker in verschiedenen klinischen Settings bewertet. Aus der Physiologie des Vasopressins heraus konnte eine rasche Reagibilität auf sowohl hämorrhagisches, als auch septisches Schockgeschehen nachgewiesen werden. (108) Die Dynamik folgte hierbei mit einer Latenz des Plasma-Peaks von etwa 2 Stunden auf den Blutdruckabfall und fiel bereits eine Stunde nach Reperfusion wieder auf etwa die Hälfte des Spitzenwerts ab.

In der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts konnten zunächst Khan et. al. eine Erhöhung von CT-proAVP in einer Kohorte von 980 Patienten der LAMP-Study nachweisen. Einen Tag nach Infarkt wurden die Spitzenwerte gemessen, wobei auch noch in den Folgetagen weiterhin erhöhte Werte messbar waren. Patienten, welche in Folge des Myokardinfarktes verstarben oder im Nachgang mit Symptomen der Herzinsuffizienz erneut hospitalisiert werden mussten, wiesen hierbei signifikant höhere Plasmaspiegel auf, als die anderen Patienten (*Hazard ratio* für kardialen Tod oder Herzinsuffizienz nach Infarkt 2,33 für CT-proAVP). (109) Aus dieser Beobachtung heraus wurde die Bestimmung von CT-proAVP in Kombination mit TNI in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes getestet. Hier konnte in einer multizentrischen Studie an 1293 Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom eine Verbesserung der negativen Prädiktion durch Bestimmung von TNI und CT-proAVP in der ersten Blutentnahme gegenüber TNI alleine nachgewiesen werden ($c=0,85$ für TNI alleine; $c=0,94$ für die Kombination beider Biomarker). (110) Durch die Etablierung hochsensitiver TNI-Essays rückte die Bestimmung von CT-proAVP in der Infarktdiagnostik in den Hintergrund, da keine additive prognostische Wertigkeit gegenüber hsTNI alleine nachgewiesen werden konnte. (111)

CT-proAVP als Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom

In der Literatur fanden sich vor allem Untersuchungen in denen CT-proAVP auf prognostische und diagnostische Wertigkeit in akuter kardialer Dekompensation bestimmt wurde. Molvin et. al. untersuchten verschiedene Biomarker, unter diesen CT-proAVP in einer Kohorte akut hospitalisierter Patienten. Endpunkte der Studie waren zum einen Mortalität, zum anderen Rehospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz. In der Prädiktion der Mortalität resultierte zwar eine statistische Signifikanz für die Vorhersage der Mortalität durch CT-proAVP, jedoch waren die resultierenden *Hazard ratios* und damit die Präzision des Biomarkers kleiner als bei MR-proADM und NT-proBNP. Zudem wurde die Rehospitalisierung nicht valide durch die Höhe von CT-proAVP vorhergesagt. (112) In einer Subanalyse des BACH-Trials wurde die kurzfristige Mortalität (nach 14 bzw. 90 Tagen nach Hospitalisierung) untersucht. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von CT-proAVP im Vergleich mit NT-proBNP und MR-proANP. Im direkten Vergleich mit MR-proADM resultierten hingegen geringere Schätzer. (113) Einen längeren Zeitraum nach akuter Dekompensation (ein Jahr) untersuchten Gegenhuber et. al. in kleiner monozentrischer Studie (n=137). Hier zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Biomarkern in der Prädiktion des *Outcomes*. (114)

Weniger Evidenz gibt es bei chronisch herzinsuffizienten Patienten. In einer dänischen Studie wurden ambulante HFrEF-Patienten über ein Follow-up von 7 Jahren eingeschlossen. Neben CT-proAVP wurden Serum-Natrium, NT-proBNP sowie die Diuretikadosis ins statistische Modell implementiert. Kombiniertes Endpunkt war Versterben oder Hospitalisierung auf Grund der Herzinsuffizienz. Auch nach Adjustierung für genannte Kovariablen war CT-proAVP ein prognostisch signifikanter Biomarker, sowohl für den kombinierten Studienendpunkt als auch für die Gesamtmortalität. (115) Vergleichende Daten lieferte der GISSI-HF-Trial. Zwar konnte auch hier eine prognostische Bedeutung von CT-proAVP nachgewiesen werden, jedoch verglichen mit MR-proANP, NT-proBNP und MR-proADM waren die errechneten AUCs kleiner. Entgegen der Ergebnisse der anderen getesteten Biomarker war für CT-proAVP eine statistisch signifikante Mortalitätserhöhung nur in den vier höchsten Dezilen zu bemessen.

Weitere Daten zur prognostischen Wertigkeit lieferten Alehagen et.al. im Vergleich mit NT-proBNP in Patienten mit herzinsuffizienztypischer Anamnese in einem schwedischen Kollektiv mit 13-jährigem Follow-up. Sowohl NT-proBNP als auch CT-proAVP waren alleine, wie auch in Kombination unabhängige Prädiktoren der Mortalität sowie des kardiovaskulären Todes. Der Grund für das Versterben wurde in zweitem Schritt untersucht. Hier zeigte sich eine Korrelation zu der Höhe der CT-proAVP-Spiegel lediglich für die Herzinsuffizienz, den Myokardinfarkt sowie für septische Krankheitsbilder. Andere Todesursachen zeigten keine signifikante Assoziation zur Höhe von CT-proAVP. (116)

CT-proAVP in Diagnostik und Prognose anderer Erkrankungen

In der Diagnostik und Prognoseabschätzung cerebraler Ischämien korrelierte CT-proAVP zum einen mit dem Grad der Behinderung nach *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS – Score zur Beschreibung des funktionellen Status nach cerebraler Ischämie), zum anderen mit der Größe des geschädigten Areal und dem funktionellen *Outcome* der Patienten. So wiesen in einem 362 Patienten großen Kollektiv die Patienten mit eingeschränktem funktionellem Status nach Entlassung zunächst signifikant höhere CT-proAVP-Konzentrationen auf als weniger betroffene Patienten (19,7 vs. 8,2 pmol/l). Zudem zeigte sich unter den Patienten mit den höchsten CT-proAVP-Spiegeln eine deutlich erhöhte 90-Tagesmortalität (25 % im höchsten Tertil, vs. < 5% in den anderen beiden Tertilen). (117)

Als Surrogat für Vasopressin und damit indirekter Indikator für die Volumenhomöostase des Körpers wurde CT-proAVP auch bei chronischer Niereninsuffizienz als Biomarker bedeutsam. In der PREVENT-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Mikroalbuminurie bei Patienten mit hohen CT-proAVP-Spiegeln doppelt so häufig auftrat wie bei der Vergleichsgruppe. (118) Ferner konnte von selbiger Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass hohe Plasmaspiegel von CT-proAVP eine raschere Funktionsstörung des Transplantats nach Nierenfunktion vorhersagen können. (119)

Klinischen Einsatz hat die Bestimmung von CT-proAVP in der Diagnostik bei vermutetem Diabetes insipidus und differentialdiagnostischem Polyurie-Polydipsie-Syndrom erhalten, bei dem je nach Ausgangskonzentration von CT-proAVP und der Induzierbarkeit nach Durstversuch zwischen zentraler, peripherer oder psychogener Ursache differenziert werden konnte. (11)

Mid-regionales pro Adrenomedullin (MR-proADM)

Synthese

Adrenomedullin wurde als Peptidhormon bestehend aus 52 Aminosäuren beschrieben. Die genetische Information wurde auf Chromosom 11 gefunden und beinhaltete vier Exons und drei Introns. Im Spliceprozess der mRNA entstand eine Heterogenität hinsichtlich des dritten Introns (Form A und Form B). Wurde dieses nicht entfernt (Form B), ergab sich durch ein Stopp-Codon in jenem Intron ein kürzeres Protein (*pro-Adrenomedullin N-Terminal 20 peptide* – PAMP), während die Entfernung des dritten Introns die Expression zweier bioaktiver Peptide

(Adrenomedullin und PAMP) zur Folge hatte. Das Verhältnis in den Splicing-Varianten war hierbei von exogenen Einflüssen wie Hypoxie, TNF-alpha und autokriner Regulation durch ADM abhängig. (120) Die Translation der Form A resultierte in einem 185 Aminosäuren langen prepro-Hormon, welches in einem mehrstufigen Mechanismus in PAMP, MR-pro-Adrenomedullin, Adrenotensin und Glycin-Adrenomedullin gespalten wurde. (121)

Es wurde nachgewiesen, dass das Adrenomedullin-Gen in nahezu allen Geweben transkribiert wird, jedoch fand die hauptsächliche Produktion von aktivem Adrenomedullin in Endothelien, glatten Muskelzellen der Gefäßmuskulatur, dem Nierenparenchym, dem Nebennierenmark (namensgebend, da erster Nachweis) und Makrophagen statt. (122, 123)

Sekretion

Freisetzungsreize für Adrenomedullin zeigten sich breit gefächert in den unterschiedlichen Geweben. So sekretierten Endothelien, welche Scherkräften ausgesetzt wurden Adrenomedullin (124, 125). Ferner wurde durch oxidativen Stress, inflammatorische Zytokine und Endothelin-1 die Sekretion ausgelöst. (126) Gewebehypoxie (127) und Hyperglycämie (128) konnten zudem als freisetzende Reize beschrieben werden.

Rezeptor und biologische Aktivität

Die Signalkaskade von ADM wurde über Bindung an spezifischen Rezeptoren (ADMR 1 und ADMR 2) der *Calcitonin-receptor-like-receptor*-Gruppe (CRLR) und konformierende RAMP-Proteine vermittelt. (129) Zirkulierendes ADM wurde nach Bindung an seine Rezeptoren N-terminal degradiert und somit biologisch inaktiv.

Signalwege wurden bisher ausführlich beleuchtet. ADM wirkte vasodilatierend nach Bindung an endotheliale Rezeptoren und Rezeptoren auf glatten Muskelzellen. Im Endothel wurden via COX-1-Signalweg vasodilatierende Prostaglandine freigesetzt. Additiv wurde über Phospholipase C und Phosphatidyl-Inositol-Kinase 3 - Aktivierung Stickstoffmonoxid freigesetzt. (130, 131) Überdies zeigte sich Adrenomedullin von entscheidender Rolle für die Stabilität der endothelialen Barriere. In Knock-out-Mäusen, in denen die Produktion von Adrenomedullin oder Proteinen der Signalkaskade fehlte, entwickelte sich bereits pränatal ein Hydrops fetalis. (132) Die Stabilisierung der endothelialen Barriere durch Adrenomedullin wurde hierbei durch ein cAMP-abhängiges Rearrangement der Junctionsproteine (Zona occludens 1/2/3, Stabilisierung des Ve-Cadherin/ β -Catherin-Komplex) erreicht. (133, 134) Ferner konnte in vitro eine entzündungshemmende Wirkung durch Suppression der TNF-alpha

Aktivierung via cAMP-abhängigen Signalweg nachgewiesen werden. (135) In vitro konnte überdies ein Antagonismus der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und somit dem vaskulären Remodelling durch ATII und PDGF nachgewiesen werden. (136) Dem entgegen wirkte ADM proliferationssteigernd auf Endothelien, wodurch es in der Regeneration verletzter Gefäße sowie der Re-Stenose nach Angioplastie bedeutsam zu sein schien. (137)

Renale Wirkungen von Adrenomedullin umfassten Steigerung des renalen Blutflusses, vornehmlich durch bereits beschriebene Vasodilatation. Ferner wurden natriuretische sowie antinatriuretische Effekte im distalen Tubulus nachgewiesen, sodass die Regulation der Natriumexkretion durch ADM von unklarer Signifikanz war. (138, 139) Da weder nutritive Restriktion noch Natrium-Exzess eine relevante Veränderung der ADM-Expression bewirkten wurde von einer verminderten Relevanz in der Natrium-Homöostase ausgegangen. In der Pathogenese renaler Erkrankungen schien ADM durch Beeinflussung mesangialer Zellen zu spielen. So wurde durch Bindung an diese die GFR erhöht und die Proliferation nach Reiz durch reaktive oxidative Valenzen und Angiotensin II vermindert. (140)

Bei arterieller Hypertonie wurden regelhaft erhöhte MR-pro-ADM-Konzentrationen erhoben. Hier korrelierten die Plasmakonzentrationen mit der Komplikation der linksventrikulären Hypertrophie. (141) Durch Tierexperimentelle Daten konnte eine gesteigerte Expression des ADM-Gens in Kardiomyozyten nach iatrogener Blutdrucksteigerung nachgewiesen werden. Dies schien einen protektiven Effekt auf Kardiomyozyten zu haben, indem Remodelling verhindert werden konnte. Tierexperimentell konnten in ADM-Knock-out-Mäusen eine progrediente myokardiale Hypertrophie sowie inkrementelle Blutdruckanstiege gezeigt werden. (132, 142) Neben peripheren Geweben wurde gezeigt, dass ADM auch myokardial sezerniert wird. Diese schien insbesondere im insuffizienten Herz relevant zu sein. So ließen sich erhöhte Plasmaspiegel in den Sinusvenen im Vergleich zur Aorta bei Herzinsuffizienten messen. Analog konnte eine Hochregulation der Gene für ADM, RAMP 2+3, sowie CRLR im Myokard herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden. Sekretionsreize stellten in vitro humorale Stimuli durch Angiotensin-II, Endothelin-1, Hypoxie sowie mechanische Dehnung der Herzmuskelzellen dar. (143) (144) In der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz schien Adrenomedullin durch Vor- und Nachlastsenkung sowie die Inhibition kardialen Remodellings die Effekte des RAAS zu antagonisieren. (145)

Clearance und Halbwertszeit

Die Halbwertszeit im Plasma wurde in der Literatur mit $22,0 \pm 1,6$ min angegeben. Zirkulierendes Adrenomedullin wurde durch zellmembranständige Metalloproteasen und

Aminopeptidasen gespalten und in der Folge renal ausgeschieden. MR-proADM als stabiles pre-pro Peptid wurde vornehmlich passiv renal ausgeschieden.(146)

Determinanten von MR-proADM

Daten aus einer Beobachtungsstudie, in der >1000 Hypertonie-Patienten untersucht wurden zeigten klinische Faktoren, die die Höhe des MR-proADMs beeinflussten. Höhere Werte wurden mit steigendem Alter, höherem BMI, höherer mittlerer Herzfrequenz, höherem systolischem Blutdruck und geringerer GFR sowie bei Rauchern und Frauen gemessen. Etwa 40 % der interindividuellen Unterschiede waren in genannter Übersichtsarbeit durch diese Ko-Faktoren erklärbar. (147)

Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom

MR-proADM als Prädiktor für Verschlechterung der Symptomatik bis zum kardiovaskulären Tod bei Herzinsuffizienz war Teil vieler Studien. Prognostische Wertigkeit konnte hier in einigen Studien nachgewiesen werden. So wurde die Genauigkeit des klinisch orientierten Framingham- Risikoscores durch die Hinzunahme von MR-proADM verbessert. (148) Auch konnte aus Ergebnissen der LIPID-*Study* eine über BNP hinausgehende prognostische Bedeutung der Plasmaspiegel von MR-proADM für schwere kardiovaskuläre Events nach Myokardinfarkt dargelegt werden. (149) Daten der populationsbasierten FINRISK 1997-Studie zeigten, dass eine Erhöhung von MR-proADM mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, zerebrale Ischämien), sowie der Mortalität bei bis dato gesunden Probanden assoziiert war. (150)

In der klinischen Praxis waren insbesondere vergleichende Untersuchungen mit anderen humoralen Biomarkern von Interesse. Diese wurden insbesondere in Diagnostik (Ausschluss von) und Prognoseabschätzung der akuten Herzinsuffizienz durchgeführt. Hervorzuheben sind hierbei die vergleichenden Arbeiten, die den Goldstandard NT-proBNP als Vergleichsgröße heranziehen. Im BACH (*Biomarkers in ACute Heart failure*) -Trial wurde diagnostische und prognostische Bedeutung von MR-proADM bei akuter Dyspnoe untersucht. Hier zeigte sich eine geringere Sensitivität für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei Elevation von MR-proADM im Vergleich zu NT-proBNP, jedoch eine verbesserte Prädiktion der 90-Tage-Mortalität. (12) In ähnlicher Studie untersuchten Shah et.al. Patienten mit akuter Dyspnoe akut und in einem vierjährigen *Follow-up*. MR-proADM war den ebenfalls untersuchten natriuretischen Peptiden NT-proBNP und MR-proANP in der Prädiktion der Ein-

Jahres-Mortalität überlegen, während das längerfristige Überleben besser durch diese vorhergesagt wurde. (151) Differenzierte Daten zur Mortalitätsprädiktion von MR-proADM im Vergleich mit natriuretischen Peptiden lieferten Morbach et. al. in Analyse von ca. 1000 Patienten, die sich mit akut dekompensierter HFrEF in mehreren Zentren vorstellten. Hierbei wurde neben der Gesamt-Mortalität zwischen kardialem und nicht kardialem Tod unterschieden. Regressionsanalysen zeigten, dass der kardiale Tod durch alle Biomarker vorhergesagt werden konnte, jedoch lediglich MR-proADM prädiktiv für den nicht kardialen Tod war. Die Präzision der Modelle, die bereits natriuretische Peptide enthielten, wurden zudem durch MR-proADM verbessert. (152) Im Kontrast zu bisher beschriebenen Untersuchungen wurde in der MOLITOR-Studie, einer monozentrischen Studie, in der 172 akut kardial dekompensierte Patienten eingeschlossen wurden keine Überlegenheit von MR-proADM im Vergleich zu den natriuretischen Peptiden auf den kombinierten klinischen Endpunkt aus 90-Tage-Mortalität und Re-Hospitalisierung nachgewiesen. Die beste Prognoseabschätzung gelang durch serielle Messungen von MR-proADM. (153)

Weniger vergleichende Daten für die prognostische Bedeutung von MR-proADM sind in chronisch stabiler Herzinsuffizienz verfügbar. Verschiedene Untersuchungen wurden in verschiedenen klinischen Protokollen durchgeführt, mit unterschiedlichen Ergebnissen. In multizentrischer Studie an 501 HFrEF-Patienten wurde MR-proADM mit NT-proBNP verglichen. Hierbei wurde der zusätzliche prognostische Nutzen (gemessen an der Prädiktion der 1-Jahresmortalität) der Biomarker in multivariaten Modellen verglichen welche neben den Biomarkern die NYHA-Klasse, die LVEF, das Alter und die Nierenfunktion berücksichtigten. Hier zeigten sich additive prognostische Informationen sowohl für NT-proBNP als auch für MR-proADM gegenüber dem Basismodell mit lediglich genannten klinischen Markern. Die errechnete AUC für beide Modelle differierte nicht signifikant. Wurde jedoch MR-proADM dem NT-proBNP-Modell hinzugefügt, resultierte eine inkrementelle prognostische Information, während dies im Gegenversuch nicht resultierte. (154) Weitere Informationen zur prognostischen Wertigkeit liefern Adlbrecht et al. Hier wurden insgesamt 786 Patienten mit bekannter, stabiler systolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen und in 24-monatigem Follow-up untersucht. In multivariater Cox-Analyse wurden klinische (Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse) apparative (LVEF) und laborchemische Biomarker (MR-proADM, NT-proBNP, eGFR) hinsichtlich prognostischer Bedeutung untersucht. Hierbei zeigten sich eine höhere HR für MR-proADM im Vergleich zu NT-proBNP. In Subanalyse wurde die Kohorte nach Schwere der Symptomatik geteilt. Hier resultierte in den gering symptomatischen Patienten (NYHA <II) nur für MR-proADM eine statistische Signifikanz. In der Gruppe der Patienten NYHA >II resultierten keine statistischen Unterschiede zwischen den untersuchten Biomarkern. (155)

Zu differierender Bewertung kamen Alehagen et al., die NT-proBNP, MR-proADM und MR-proANP in 13-jährigem *Follow-up* bei Patienten mit klassischer Herzinsuffizienzsymptomatik

verglichen haben. Hier zeigte sich keine Überlegenheit von MR-proADM im Vergleich mit den natriuretischen Peptiden in der Mortalitätsprädiktion. Die beste Prognosebestimmung war durch NT-proBNP möglich (5-fach erhöhte Mortalität im 4. Quartil vs. 3-fach für MR-proADM). (156) Weitere vergleichende Daten liefert der GISSI-HF-Trial, in dem ~1200 chronisch herzinsuffiziente Patienten eingeschlossen und die prädiktive Qualität von unter anderem MR-proADM mit NT-proBNP verglichen wurde. Eine prognostische Wertigkeit für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung konnte zwar nachgewiesen werden, jedoch war dieser nach Adjustierung für NT-proBNP nicht mehr nachweisbar. (157)

Daten, die isoliert den Zusammenhang zwischen Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und MR-proADM-Konzentrationen untersuchten, waren sehr limitiert. Molvin et.al. lieferten hierzu Daten aus einer schwedischen Registerstudie, in der 286 Patienten nach Hospitalisierung untersucht wurden. Die MR-proADM-Spiegel waren wie in anderen Studien prädiktiv für die Mortalität, jedoch nicht für die Re-Hospitalisierung. (112)

Evidenz für unterschiedliche Spiegel von MR-proADM in verschiedenen HI-Phänotypen liefert eine, wohlgerne kleine, Studie von Yu et.al. Diese konnten höhere Spiegel von MR-proADM bei Patienten mit dominierend diastolischer Funktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit überwiegend systolischer Funktionsstörung nachweisen. (13) Bei dialysepflichtigen Patienten korrelierte ADM im Gegensatz zu BNP mit dem Grad der diastolischen Funktionsstörung, gemessen an E/E' bei erhaltener LVEF. (158)

Biomarker in anderen Erkrankungen

MR-proADM wurde auf Grund seiner nahezu ubiquitären Sekretion auch in anderen Krankheitsbildern untersucht. Das biologisch wirksame Adrenomedullin spielte in der Modulation der Nierenfunktion eine wichtige Rolle, indem die hämodynamische Regulation, die Natrium-Exkretion und die GFR beeinflusst werden. Die Höhe der Plasmaspiegel korrelierte mit der GFR und konnte in der MMKD-Study eine Verschlechterung der Nierenfunktion vorhersagen. Zudem korrelierte MR-proADM mit der Schwere der Proteinurie bei Glomerulonephritis sowie mit der Mortalität von Dialysepatienten. (159)

Auch bei Infektionserkrankungen wurden erhöhte Plasmaspiegel von MR-proADM gemessen. Gut untersucht war die prognostische Bedeutung für den Verlauf ambulant erworbener Pneumonien. Erhöhte Plasmaspiegel bei Hospitalisierung indizierten höhere Mortalität sowie innerklinische Komplikationen. Hierbei war die Prognoseabschätzung mit dem etablierten CRB-65-Score zu vergleichen. (160) Auch in der Abschätzung septischer Patienten war die initiale Höhe von MR-proADM nützlich, um Mortalität und Rate der Organdysfunktion

abzuschätzen. Hierbei korrelierte es anders als arrivierte Parameter wie CRP und Procalcitonin nicht mit der Immunantwort, sondern mit dem Grad des Endorganschadens. (161) Als Marker der endothelialen und Endorgandysfunktion waren erhöhte Plasmaspiegel bei SARS-COV2-Infektion mit der Entwicklung eines ARDS sowie der Mortalität assoziiert. (162) Auf das membranstabilisierende Potential von Adrenomedullin zielend wurde sowohl in der Therapie des septischen Schocks als auch in der Prävention der pulmonalen Kongestion bei schwerer SARS-COV2-Infektion der Adrecizumab, ein monoklonaler Antikörper, der die Plasmahalbwertszeit von biologisch aktivem Adrenomedullin verlängert, getestet. Durchschlagende und reproduzierbare Therapieerfolge resultierten hieraus nicht. (163)

Mid-regionales pro atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP)

Der midregionale Teil des atrialen natriuretischen Peptids (MR-proANP) konnte nach Ergebnissen mehrerer Untersuchungen als Surrogat für die Freisetzung des natriuretischen Peptids ANP benutzt werden. Neben ANP werden BNP und CNP zu den natriuretischen Peptiden gezählt. Diagnostische und prognostische Bedeutung im Herzinsuffizienzsyndrom zeigte sich für ANP und BNP. Die Bestimmung dieser wurde von europäischen und amerikanischen Leitlinien empfohlen und hat Einzug in diagnostische Protokolle bei Herzinsuffizienz erhalten. (5, 14)

Die *European Society of Cardiology* postulierte bei Herzinsuffizienz-Patienten die Bestimmung eines individuellen Ausgangswerts beider Peptide im kardial kompensierten Stadium. Nachfolgende Abweichungen erleichterten im Vergleich mit dem Ausgangswert die Interpretierbarkeit, da bestimmte Fallstricke in der Diagnose- und Prognosebestimmung durch natriuretische Peptide bestanden. So wurde gezeigt, dass eine Exazerbation einer COPD mit akuter Dyspnoe über akute Steigerung einer sonst chronischen Rechtsherzbelastung eine Elevation natriuretischer Peptide bedingte. Ein Vergleich mit dem Ausgangswert präziserte die ätiologische Abschätzung der Dyspnoe. (8) Weitere Fallstricke der Prognoseabschätzung wurden bei Niereninsuffizienz untersucht. Auch wenn MR-proANP (sowie NT-proBNP) nur zum Teil renal eliminiert wurde, wurden doch bei Niereninsuffizienten signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen. (164) Auch bei präexistentem Vorhofflimmern waren die Serumspiegel mutmaßlich durch Dilatation der Atrien chronisch erhöht. (165)

Rezeptor und biologische Aktivität

Es konnte nachgewiesen werden, dass die biologische Aktivität von ANP wie auch BNP überwiegend nach Bindung an einen *Natriuretic-Peptide-Receptor-A* (NPR-A) über einen Guanylcyclase-vermittelten Signalweg funktionierte. Via cGMP wirkten beide Peptide diuretisch, natriuretisch, vasodilatierend und hemmten die Sekretion von Renin und Aldosteron. Im Herzinsuffizienzsyndrom zeigte sich besonders die regulatorische Wirkung natriuretischer Peptide auf das Plasmavolumen entscheidend. Renale Effekte umfassten die Erhöhung der Ultrafiltration durch Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Arteriole des Glomerulums. Am Tubulussystem wurde zudem die Resorption von freiem Wasser und Natrium reduziert. Aus diesen Mechanismen resultierten die namensgebenden natriuretischen und diuretischen Eigenschaften. (166) Im Kortex der Nebenniere hemmten ANP und BNP überdies die Synthese und Sekretion von Aldosteron. (167) In peripheren Gefäßen führte die Aktivierung des NPR-A-Rezeptors zur Vasodilatation und Steigerung der Permeabilität der Gefäße. (167) Ferner wurden in vitro antiproliferative Eigenschaften an Gefäß- und Herzmuskulatur nachgewiesen. (168) Nach Sekretion wirkten natriuretische Peptide unter anderem parakrin auf Kardiomyozyten. Kurzfristige Effekte auf das myokardiale Kontraktionsverhalten, gemessen an aus dem Herzzeitvolumen resultierenden intracavalen Drücken konnten nach Bindung von natriuretischen Peptiden bisher nicht nachgewiesen werden (169), jedoch wiesen bisherige Studienergebnisse zumindest auf antiproliferative Wirksamkeit hin. So waren in NPR-A-defizienten Mäusen überproportionale myokardiale Hypertrophien zu beobachten. (170) Die These wurde durch einen Versuch von Horio et. al. gestützt in dem nach Gabe eines spezifischen ANP-Antagonisten eine Zunahme kardialer Hypertrophie in vitro nachgewiesen werden konnte. (171) Analog konnte eine direkte Proliferationshemmung durch ANP in kardialen Fibroblasten nachgewiesen werden. Hier antagonisierte die cGMP-Erhöhung nach Bindung an NPR-A-Rezeptor die PKA-vermittelten Proliferationsreize durch AT II sowie Endothelin-1. (172) Eine parakrine Wirkung auf das Myokard wurde zudem nach Myokardinfarkt nachgewiesen. Hier reduzierte Bindung von natriuretischen Peptiden an neutrophile Granulozyten die Zytotoxizität dieser und damit die Größe des entstehenden Nekroseareals. Als ursächlich wurde die Inhibition von MMP-9 und Lysozym angenommen. Diese Enzyme zeigten sich unter anderen für den Reperfusionsschaden nach Myokardinfarkt verantwortlich. (168)

Überdies wurde bei natriuretischen Peptiden eine metabolische Wirkung gezeigt. Entsprechende Rezeptoren wurden auf Adipozyten nachgewiesen und aktivierten nach Bindung eine hormonsensitive Lipase, welche in der Folge Triglyceride desynthetisierte. (173) Dies stellte einen Ansatz zum Verständnis der kardialen Kachexie bei schwerer Herzinsuffizienz dar. Im Gegenzug wurden verminderte Plasmakonzentrationen der

natriuretischen Peptide bei Obesitas gemessen. (174) Dies wurde als pathogenetischer Faktor in der Entstehung der arteriellen Hypertonie bei Adipositas postuliert.

Synthese

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wurde als erstes kardiales natriuretisches Peptid 1984 in Vorhofgewebe nachgewiesen und hinsichtlich seiner Synthese untersucht. (175) Die Synthese des Proteins erfolgte aus pre-proANP dem Genprodukt des aus drei Exons bestehenden NPPA-Gens. Von diesem wurde das 28 Aminosäuren lange Signalpeptid abgespalten, sodass proANP entstand. Dieses stellte die im Vorhofmyokard vorkommende inaktive Vorstufe dar, die in Sekretgranula gespeichert wurde. Nach Sekretionsreiz wurde dieses durch die membranständige Protease Corin gespalten und die biologisch aktive Form sezerniert. (175)

Sekretion und Halbwertszeit

Die Sekretion von ANP erfolgte zum einen über mechanischen Reiz nach Dehnung der Vorhofmuskulatur, zum anderen auch nach neurohumoraler Aktivierung durch adrenergen Reiz sowie durch Endothelin-1, Angiotensin II und verschiedene inflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren. (175) Es konnte gezeigt werden, dass beide Sekretionsmechanismen über G-Protein gekoppelte Rezeptoren, im Falle der Sekretion bei myokardialer Dehnung via Gi-Protein (Inhibition der cAMP-Produktion und Reduktion des Calcium-Zustroms ins Zytoplasma), im Falle der Regulation durch andere Hormone via Gq-Protein (intrazelluläre Signaltransduktion via Phospholipase C) funktionierten. (167) Nach Abgabe des biologisch aktiven ANPs in den Sinus coronarius hatte ANP eine kurze Halbwertszeit von ca. 2 Minuten. Der Abbau erfolgte über den NPR-C-Rezeptor, der nach Bindung ANP internalisierte und in der Folge degradierte. Alternativ wurde ANP durch die Neuropeptidase Nephilysin abgebaut. Die Halbwertszeit des in dieser Analyse verwendeten Biomarkers MR-proANP lag bei etwa 90 min. MR-proANP wurde renal filtriert sowie intestinal ausgeschieden. (167)

MR-proANP im Herzinsuffizienzsyndrom

In der Diagnostik und Prognosebestimmung der Herzinsuffizienz konnte für MR-proANP bisher keine höhere diagnostische Wertigkeit im Vergleich zum etablierten NT-proBNP

nachgewiesen werden, jedoch konnten Heining et. al. einen hohen negativ prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz durch geringe Konzentrationen von MR-proANP in dyspnoeischen Patienten zeigen. (176) So erhielt die Bestimmung von MR-pro ANP Einzug in amerikanische HF-Guidelines nach denen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz durch Konzentrationen < 120pmol/l ausgeschlossen werden konnte. Überdies konnte gezeigt werden, dass sich die Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Herzinsuffizienten durch Addition von MR-proANP in das klassische Modell der Risikofaktoren verbessern ließ. (177) Resultate des BACH-Trials legten nahe, dass MR-proANP eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit für Herzinsuffizienz hatte wie NT-proBNP, jedoch im Falle hoher Ödemlast sowie bei adipösen Patienten eine robustere Abschätzung erlaubte. (12)

Einen aufschlussreichen Vergleich mit NT-proBNP hinsichtlich der Höhe und der diagnostischen Bedeutung in verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz lieferten Cui et. al. Diese konnten relativ zu NT-proBNP höhere Serumspiegel von MR-proANP bei HFpEF-Patienten messen als bei HFrEF-Patienten. In nachfolgender multivariaten Analyse zeigte sich MR-proANP NT-proBNP hinsichtlich der Präzision in der Diagnosestellung einer HFpEF überlegen. (178)

Amino-terminales pro B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Das amino-terminale pro B-natriuretische Peptid stellt den Goldstandard der verwendeten Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom dar und diente in Studien als Surrogat-Endpunkt.

Synthese

NT-proBNP und das biologisch wirksame BNP wurden als Produkte des aus 3 Exons und 2 Introns bestehenden NPPB-Gens, welches für pre-proBNP codiert, nachgewiesen. Nach Abspaltung des Signal-Peptids entstand hieraus proBNP, ein 108 Aminosäuren langes Peptid, welches in weiteren Schritten durch die Peptidasen Furin oder Corin in das biologisch wirksame BNP, sowie NT-proBNP gespalten wurde. (167) Anders als viele andere Hormone konnte gezeigt werden, dass BNP nicht in Sekretgranula gespeichert wurde. Die Regulation erfolgte auf Transkriptionsebene durch eine GATA-4-Promotorsequenz. Das Genprodukt wurde in der Folge direkt in biologisch aktives BNP umgesetzt.

Sekretion und Halbwertszeit

Das Sekretionsverhalten und die Halbwertszeit wurden ausführlich untersucht. Hauptsächlicher Stimulus zur Sekretion war mechanischer Stress in Form myokardialer Dehnung, jedoch unterlag dieser der Modulation durch verschiedene Hormone. Diese umfassten klassische zirkulierende Hormone wie Schilddrüsenhormone, Glucocorticoide, Katecholamine, Endothelin-1 und Prostaglandine, jedoch auch verschiedene Wachstumsfaktoren und Entzündungsparameter, wie Interleukin-1 β und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-alpha. (179) Die Halbwertszeit im Plasma wurde mit 20 Minuten angegeben. Der Abbau erfolgte analog zum anderen vasoaktiven natriuretischen ANP via Bindung an den NPR-C-Rezeptor oder Degradation durch Nepilysin (NEP). Allerdings wurde im Falle von BNP vor Bindung an NEP durch die Metalloprotease Meprin A am N-Terminus eine Signalsequenz abgespalten. (180) Ca. 25 % des freien BNPs wurden unverändert renal ausgeschieden. NT-proBNP wurde nahezu komplett renal eliminiert und hatte durch das Fehlen der aktiven Exkretion mit 120 Minuten eine etwa 6-mal so lange Halbwertszeit wie BNP. (181)

Determinanten von NT-proBNP

Informationen zu klinischen Determinanten der BNP/NT-proBNP-Spiegel lieferte eine große Kohortenstudie der Vanderbilt Universität in Nashville in der unter anderem herzinsuffiziente Patienten untersucht wurden. Bei den Herzinsuffizienten war die Höhe des BNPs insbesondere von *Body-Mass-Index* (BMI), *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) und *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) abhängig, während in der Kohorte der nicht Herzinsuffizienten zusätzlich das Alter und die linksventrikuläre Masse entscheidend waren. Hierbei ergab sich einzig zwischen BNP und BMI eine inverse Korrelation. (182) Zudem wurden höhere Spiegel von NT-proBNP bei Patienten mit Vorhofflimmern gemessen. Als Ursache hierfür wurde neben einer recht häufig koinzidenten Herzinsuffizienz subklinischer, insbesondere atrialer myokardialer Stress durch Dilatation der Vorhöfe sowie vermehrte ventrikuläre Ausschüttung bei Tachykardien diskutiert. Neben den beschriebenen klinischen und physiologischen Determinanten verminderte die Medikation mit Sacubitril/Valsartan durch Inhibition der Peptidase Nepilysin den Abbau von BNP und konnte somit erhöhte Werte verursachen. Gegenüber diesem Mechanismus zeigte sich NT-proBNP robust. (8)

NT-proBNP im Herzinsuffizienzsyndrom

NT-proBNP stellte mit BNP den Standard der Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom dar und wurde hinsichtlich seiner diagnostischen und prognostischen Eigenschaften vielfach untersucht. Zum Ausschluss einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei akuter Dyspnoe existierten verschiedene Cut-off-Werte für BNP. Maisel et.al. haben hierzu bereits in 2002 eine große multizentrische Erhebung durchgeführt, die als Rule-out für eine akute Herzinsuffizienz BNP-Spiegel $<100\text{pg/ml}$ formulierten. Die *Area under the curve* (AUC) war mit 0,91 höher als die für Anwendung der alternativen, aus klinischen Studien stammenden NHANES- oder Framingham Kriterien. (183) Ähnliche Ergebnisse lieferte die PRIDE-Studie, in der NT-proBNP untersucht wurde. Hier zeigten Werte $<300\text{ ng/l}$ zu 99% einen hohen negativen prädiktiven Wert. Spiegel $>450\text{ng/l}$ für unter 50-jährigen und $>900\text{ng/l}$ für >50 -jährige Patienten konnten eine Herzinsuffizienz mit einer Sensitivität von $>90\%$ und einer Spezifität von $>80\%$ diagnostizieren. (7) Ein Positionspapier der ESC unterteilte Cut-off-Werte für NT-proBNP zwischen akutem und chronischem Setting sowie in verschiedenen Altersklassen. Hierbei machten Werte $<300\text{ pg/ml}$ in akutem bzw. $<125\text{pg/ml}$ in chronischem Setting eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, während Werte $>600\text{ pg/ml}$ in chronischem Setting sowie $>450\text{ pg/ml}$ akut in der Kohorte der unter 50-Jährigen bzw. $>900\text{ pg/ml}$ bei den 50-75-Jährigen oder >1800 bei den >75 -jährigen eine Herzinsuffizienz wahrscheinlich machten. Dazwischen wurde eine diagnostische Grauzone formuliert, in der andere klinische Parameter zu bewerten seien. (8)

Daten zur Mortalitätsprädiktion bei akuter kardialer Dekompensation lieferte das ADHERE-Register, in dem 48.629 Hospitalisierungen analysiert wurden. In Daten dieser Registerstudie konnte zwischen den Quartilen von NT-proBNP eine kontinuierliche Steigerung (von 1,9% im ersten bis 6% im vierten Quartil) der intrahospitalen Mortalität festgestellt werden. Dieser Zusammenhang war nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Blutdruck, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Herzfrequenz und NYHA-Status signifikant. Ferner zeigten sich keine Unterschiede zwischen HFrEF und HFpEF. (184) Daten aus dem OPTIMIZE-HF-Register zeigten, dass für die Prädiktion der 1-Jahresmortalität nach kardialer Dekompensation die Höhe des BNP bei Entlassung besser geeignet war als die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. (185) Hieraus ergab sich die Leitlinienempfehlung natriuretische Peptide vor Entlassung aus dem Krankenhaus zu bestimmen.

Daten zur prädiktiven Wertigkeit bei Patienten mit oder ohne bekannte Herzinsuffizienz lieferten York et. al. in einer Übersichtsarbeit, welche den klinischen Verlauf von 30.487 Patienten aus der Region Nashville untersuchten. In einem multivariaten Modell wurde BNP hinsichtlich der Mortalitäts-Prädiktion binnen dreier Jahre mit verschiedenen Größen (Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), LVEF, LV-Masse,

Glucose, *Body Mass Index* (BMI) und Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), arterieller Hypertonie oder einer Nierenerkrankung) verglichen. Hierbei war BNP der stärkste Prädiktor bei den nicht herzinsuffizienten Probanden und nach dem Alter zweitstärkster Prädiktor für das Versterben bei den herzinsuffizienten Patienten. (182)

Auch in der Vorhersage einer de-novo-Herzinsuffizienz hatte NT-proBNP einen nachweisbaren prognostischen Wert. In prospektiver Untersuchung wurden 3346 Personen von Wang et. al. untersucht und in 5-jährigem *Follow-up* auf das Auftreten kardiovaskulärer Events hin untersucht. Die Erhöhung von NT-proBNP um eine Standardabweichung war mit einer Erhöhung der Mortalität um 27 %, sowie der Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Event um 28 % assoziiert. Werte oberhalb der 80. Perzentile zeigten eine HR von 3.07 für das Entstehen einer Herzinsuffizienz. (186)

In der Therapiesteuerung chronischer Herzinsuffizienz wurde in verschiedenen Studien ein (NT-pro) BNP geführter Ansatz untersucht. Während Daten des PROTECT-Trials eine Reduktion der kardiovaskulären Events in der Gruppe mit NT-proBNP-gesteuerter Therapie nachweisen konnten (187), zeigten TIME-CHF und GUIDE-IT keine Überlegenheit eines NT-proBNP-gesteuerten Ansatzes. (188, 189)

NT-proBNP als Biomarker in anderen Erkrankungen

In der Risikoabschätzung der pulmonalen Hypertonie hatte NT-proBNP ebenfalls einen nachweisbaren prognostischen Nutzen. Nach Höhe des NT-proBNPs ließen sich Risikokategorien für die 1-Jahresmortalität stratifizieren (low risk, <5% bei NT-proBNP < 50ng/l bis high-risk, >10% bei NT-proBNP >1400 ng/l). (190) Auch in der Genese und Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie spielte BNP eine Rolle. So hatten Hypertoniker in einem Studienkollektiv im Vergleich zu normotensiven Menschen erhöhte Plasmaspiegel von NT-proBNP. Passend hierzu hatten Menschen mit Polymorphismen am NPPA-Gen und konsekutiv erhöhten BNP und ANP-Spiegeln ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. (167)

Einschränkungen von NT-proBNP

Einschränkungen in der Verwendung von NT-proBNP im Herzinsuffizienzsyndrom wurden beschrieben und ergaben sich aus Begleiterkrankungen sowie der Pathophysiologie der zugrunde liegenden Störung. Zum einen korrelierte die Höhe des NT-proBNPs invers mit dem Auftreten einer Adipositas, sodass bei schwer übergewichtigen Menschen im Mittel geringere

Werte gemessen wurden, wodurch die Höhe des Biomarkers als diagnostisches Kriterium bei Übergewichtigen eingeschränkt wurde. Da in der Kohorte der HFpEF-Patienten Übergewicht eine häufige Komorbidität darstellte, war die Diagnosestellung via natriuretische Peptide hier erschwert. Im Konsensuspapier der ESC wurden im chronischen Setting geringere Grenzwerte (>50 pg/ml) als cut-off postuliert. (8) Aus dem Sekretionsreiz heraus ergab sich zudem die Limitation, dass insbesondere bei Mitralstenosen oder restriktiven Störungen des linken Ventrikels gemessen an der symptomatischen Schwere der Herzinsuffizienz geringere NT-proBNP-Spiegel gemessen wurden, da unter diesen restriktiven Pathomechanismen die Muskulatur des Ventrikels keine relevante Dehnung erfährt. (191) Diese Limitationen im Einsatz als Biomarker im Herzinsuffizienzsyndrom konnten durch den Vergleich longitudinaler Daten und die relative Veränderung zum Ausgangswert abgemildert werden.

Auch bei rasch einsetzenden Funktionsstörungen, beispielsweise beim hypertensiven Lungenödem wurden initial geringe BNP-Spiegel gemessen. Dies wurde durch den Sekretionsmechanismus erklärt, der vornehmlich auf Genregulationsebene funktionierte und entsprechend langsamere Veränderungen der messbaren Plasmaspiegel wie beispielsweise bei ANP bedingte. (192)

3 Material und Methoden

3.1 MyoVasc-Studie

Die dieser Dissertation zugrund liegenden Daten und klinischen Untersuchungen entstammen der MyoVasc-Studie, einer monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie, die am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz initiiert wurde. Die Rationale dieser Studie mit integrierter Biobank war es, ein besseres Verständnis für die Entstehung und den Verlauf des heterogenen Herzinsuffizienz-Syndroms zu schaffen. (193) Genehmigt wurde die Studie durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz. Zudem lag ein positives Datenschutzvotum vor. Die MyoVasc-Studie wurde in einem klinischen Studienregister (clinicaltrials.gov) registriert (ID: NCT04064450.) Die Untersuchungen und Analysen wurden nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie etablierten Leitlinien für gute wissenschaftliche, klinische und epidemiologische Praxis durchgeführt.

Studienziele

Ziele der Studie

Als Ziele der MyoVasc-Studie wurden die Identifikation von pathomechanistischen Faktoren, die zur Entwicklung und Progression des Herzinsuffizienz-Syndroms führen, die Evaluation aktueller klinischer Klassifikationsmodelle sowie die Identifikation und Charakterisierung von Subtypen der Herzinsuffizienz definiert. Hierbei sollten Schlüsselproteine in der Pathogenese der Herzinsuffizienz identifiziert werden, Bewertung von Umweltbedingungen, sozioökonomischem Status und Lifestyle-Faktoren in Pathogenese und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen sowie die Gesamtmortalität in herzinsuffizienten Patienten und die Bewertung der hierfür ursächlichen Determinanten erfasst werden. Zudem sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren, wesentliche Komorbiditäten inklusive der Prävalenz von Vorhofflimmern und thromboembolischer Ereignisse (Myokardinfarkt, Lungenarterienembolie, Schlaganfall etc.) in chronischer Herzinsuffizienz erfasst werden. Ferner sollten die psychologischen Dimensionen einer chronischen Herzinsuffizienz beschrieben werden. Zudem sollte eine Biobank etabliert werden, die nach Abschluss der *Follow-up* Untersuchungen laborchemische, molekularbiologische und zytologische Analysen von Plasma, Serum und korpuskularen Bestandteilen erlauben sollte.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Individuen zwischen 34 und 84 Jahren mit ärztlich diagnostizierter, echokardiographisch dokumentierter kardialer Dysfunktion oder anhand international gültiger Leitlinien definierter Herzinsuffizienz erfüllten die Einschlusskriterien. Ferner wurden Probanden eingeschlossen, welche zuvor eine kardiale Dysfunktion dokumentiert hatten, jedoch unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie (Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Mineralkortikoidantagonisten, B-Blockern oder Diuretika) eine nun normale kardiale Funktion aufwiesen. Ferner erfüllten nur Probanden die Einschlusskriterien, solange sie über ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache verfügten.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden eine aktive Endo-, Myo- oder Perikarditis in den letzten 6 Monaten vor Einschluss, ein Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt in den letzten 3 Monaten, beziehungsweise ein ST-Hebungsinfarkt in den letzten 4 Monaten vor Einschluss definiert. Ferner wurden Probanden ausgeschlossen, die bei Einschluss eine akute kardiale Dekompensation oder Infektion aufwiesen oder die aufgrund physischer oder psychischer Beeinträchtigung nicht an Studienuntersuchungen teilnehmen konnten.

Kohorte

Insgesamt bestand die Studie bei Einschluss aus n=3.289 Teilnehmern, die zwischen 2013 und 2017 eingeschlossen wurden. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte überwiegend aus den behandelten Patienten des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz. Die Klassifizierung des Herzinsuffizienz-Status der Studienteilnehmer erfolgte anhand der *Universal Definition and Classification of Heart Failure*. (19) Hierbei wurden neben der Krankengeschichte funktionelle und strukturelle klinische sowie laborchemisch bestimmte Marker aus der Baseline-Untersuchung verwendet. Anhand anamnestischer Information und klinischer Untersuchungen bei Studieneinschluss wurden Probanden verschiedenen Subkohorten zugeordnet.

Definition der Subkohorten

Subkohorte 1: symptomatische Herzinsuffizienz (Stage C/D, Universal Definition of HF)

Symptomatische Herzinsuffizienz wurde in der MyoVasc-Kohorte zum einen über die anamnestische Information des Vorliegens sowie die Therapie einer Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten vor Einschluss definiert. Ferner wurden Patienten dieser Subkohorte zugeordnet, wenn eine strukturelle oder funktionelle kardiale Erkrankung vorlag und Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz festgestellt wurden. Strukturelle oder funktionelle Erkrankungen des Herzens umfassten hierbei systolische Dysfunktion (definiert als LVEF <55%), diastolische Dysfunktion (Definition siehe HFpEF Subkohorte), linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Dilatation, anamnestisch zurückliegender Myokardinfarkt oder das Vorliegen von Vorhofflimmern. Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz wurden als erfüllt definiert, wenn eine der folgenden 3 Bedingungen erfüllt war:

1. Dyspnoe entsprechend NYHA >II
2. Bilaterale periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche oder Nykturie und NT-proBNP >125 pg/ml
3. Dyspnoe entsprechend NYHA-Klasse I und NT-proBNP > 125 pg/ml und Einnahme klassischer Herzinsuffizienzmedikation (definiert als ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist + Digitalis oder β -Blocker oder Mineralkortikoidrezeptorantagonist oder SGLT-2 Inhibitor)

Zu *Stage D Heart failure* wurden Probanden zugeordnet, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Dyspnoe entsprechend NYHA III/IV
- LVEF < 30%, oder E/E' > 18, oder NT-proBNP > 1000 pg/ml
- Schwere Einschränkung der Leistungsfähigkeit, definiert als maximale Sauerstoffaufnahmekapazität < 12 ml/kg/min oder Unfähigkeit zur Spiroergometrie
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in vergangenen 12 Monaten

Die Subkohorte der symptomatischen Herzinsuffizienz wurde nach echokardiographischen Parametern in verschiedene Herzinsuffizienz-Phänotypen weiter unterteilt.

HFrEF-Subkohorte

- LVEF <40%

HFmrEF-Subkohorte

- LVEF > 40 – < 50 %

HFpEF-Subkohorte

- LVEF > 50% und Zeichen der diastolischen Dysfunktion
 - Mild = E/A < 0,75 und E/E' < 10
 - Moderat = E/A ≥ 0,75 und DT_E ≥ 0,140s und E/E' ≥ 10
 - Schwer = E/A > 2 und DT_E < 0,140s und E/E' ≥ 10

Probanden, die die Kriterien der symptomatischen Herzinsuffizienz erfüllten, jedoch oben genannte Kriterien nicht erfüllten.

Subkohorte 2: Pre-Heart Failure (Stage B nach Universal Definition of HF)

Die Einordnung in diese Kohorte erfolgte durch Bestimmung struktureller oder funktioneller Marker einer Herzerkrankung nach oben genannter Definition, jedoch ohne Vorliegen einer Symptomatik entsprechend oben genannter Definition und bereits diagnostizierte Herzinsuffizienz. Zudem wurden Studienteilnehmern, welche eine Elevation des Troponins über 24 pg/ml oder des NT-proBNPs > 125 pg/ml aufwiesen, dieser Subkohorte zugewiesen.

Subkohorte 3: Studienteilnehmer mit Risiko für eine Herzinsuffizienz (Stage A nach Universal Definition of HF)

Dieser Subkohorte wurden Probanden zugeordnet, die Vorerkrankungen, welche für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz prädisponieren aufwiesen. Als solche wurden definiert:

- Diabetes mellitus, definiert über anamnestische Information, oder HbA1c > 6,5%, oder Einnahme von Antidiabetika (ATC A10)
- Adipositas, definiert als BMI > 30 kg/m²
- Arterielle Hypertonie, definiert über anamnestische Information, oder Ruheblutdruck > 140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva in den letzten 14 Tagen
- Atherosklerose, definiert als bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit oder koronare Herzerkrankung oder Z.n. cerebrovaskulärem Insult
- Metabolisches Syndrom definiert über mindestens drei der folgenden Kriterien:
 - Nüchtern glucose > 100mg/dl oder HbA1c > 5,7%
 - Nüchtern Triglyceride > 150 mg/dl
 - HDL-Cholesterin < 40mg/dl für Männer bzw. <45 mg/dl für Frauen

- Hüftumfang > 80cm für Frauen bzw. > 94cm für Männern
- Arterielle Hypertonie

Subkohorte 4 Kontrollgruppe (Stage 0 nach Universal Definition of HF)

Probanden, welche weder klinische oder laborchemische Marker einer Herzinsuffizienz noch eine prädisponierende Erkrankung nach oben genannter Definition aufwiesen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde in der MyoVasc-Studie die Verschlechterung der Herzinsuffizienz („*worsening of heart failure*“) definiert. Dieser setzt sich in den verschiedenen Subkohorten unterschiedlich zusammen. In Subkohorte 1 (*Stage C/D HF*) wurde der primäre Studienendpunkt aus kardialen Tod und HI-bedingter Hospitalisierung zusammengesetzt. In Subgruppe 2 (*Stage B HF*) war dieser aus Transition zu symptomatischer Herzinsuffizienz und kardialen Tod zusammengesetzt. In Subgruppe 3 und 4 (*Stage A/O HF*) bestand der primäre Studienendpunkt aus ambulanter und/oder stationärer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und dem kardialen Tod.

Sekundäre Studienendpunkte

Die Definition dieser war für alle Subgruppen gleich und an das Auftreten von Symptomen oder die Erstdiagnose von Komplikationen geknüpft. In dieser Arbeit wurde das Auftreten folgender sekundärer Endpunkte untersucht:

- Nicht kardialer Tod
- Kardialer Tod
- Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

Erhebung der Studienendpunkte

Für diese Analyse relevanten Studienendpunkte umfassten neben Daten zur Mortalität auch die Inzidenz und Frequenz herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung. Zur Erhebung des Vitalstatus erfolgten vierteljährliche Abfragen bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern. Aufzeichnungen zu den Umständen des Versterbens (Krankenhausberichte oder Todesbescheinigungen) wurden systematisch analysiert, um eine Einordnung der Todesursache zu erlauben. Für diese Analyse wurde lediglich zwischen kardialen Ursachen und nicht kardialen Ursachen diskriminiert. Die Erhebung der Hospitalisierung erfolgte durch standardisierte computerunterstützte telefonische (CATI) und persönliche Interviews (CAPI), in denen Hospitalisierungen erhoben wurden. Hierbei wurden entsprechende Krankenhausberichte eingesehen und die dem Klinikaufenthalt zugrundeliegende Diagnose hinsichtlich kardialer oder nichtkardialer Genese zugeordnet. Telefonische und persönliche Interviews wurden hierbei jeweils in überjährlichem Takt abwechselnd durchgeführt, sodass eine jährliche Abfrage der Hospitalisierung ermöglicht wurde.

Ethik, Datenschutz und Datenmanagement

Das Studienprotokoll sowie sämtliche relevante Dokumente, den Ablauf betreffend, wurden vor Initiierung durch die verantwortliche Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, sowie den lokalen Datenschutzbeauftragten geprüft. Eine regelmäßige Re-Evaluation des Umgangs mit genetischen Daten durch eine Ethik- und Datenschutzkommission fand im Folgenden statt. Alle Untersuchungen und Analysen wurden im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie den Leitlinien der guten klinischen und epidemiologischen Praxis durchgeführt. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine zuvor schriftlich erteilte Einverständniserklärung durch den Teilnehmer.

Der Umgang mit persönlichen Daten erfolgte nach Maßgaben der Datenschutzgrundverordnung der europäischen Union. Sämtliche Untersuchungsdaten wurden Patientenidentifikationsnummern zugeordnet und unter diesen pseudonymisiert in PostgreSQL-basierten Datenbanken (The PostgreSQL Global Development Group, USA) gespeichert. Persönliche Daten wurden in der personenbezogenen Datenbank (PDB), studienrelevante Daten in der Studiendatenbank und laborchemische Untersuchungen in der Labordatenbank (SwissLab-Basis; *Roche Diagnostics and Solutions GmbH*, Berlin, Deutschland) abgelegt. Ferner wurden zur Dokumentation der Antworten in den CAPIs, sowie für Untersuchungsergebnisse *electronic case-reportfiles* (eCRF) verwendet. Bild und Videodateien wurden in speziellen Formaten archiviert.

Studienablauf

Nach Einschluss in die Studie fand eine 5-stündige Baseline-Untersuchung im Studienzentrum statt, welche sich in ähnlicher Weise alle zwei Jahre im weiteren Studienverlauf wiederholte. Hierbei wurde im Rahmen jedes Untersuchungstermins ein standardisiertes computerassistiertes Interview (CAPI) geführt, eine körperliche Untersuchung vorgenommen sowie eine apparative nichtinvasive kardiovaskuläre Diagnostik vorgenommen. Ferner erfolgte eine Blutentnahme und Urinprobe mit Archivierung von Biomaterial in der angeschlossenen Biobank. Zudem wurde beginnend mit dem Jahr nach Studieneinschluss ein jährliches telefonisches Interview geführt (CATI) in dem eine Erfassung der Studienendpunkte erfolgte sowie aktuelle Medikation, soziodemographische Daten, Lifestyle-Faktoren und die psychologische Verfassung der Probanden erhoben wurden.

Ablauf einer Studienzentrumsvisite

Die Untersuchungen im Studienzentrum fanden in der *Baseline*-Untersuchung in fest definierten Zeit-Slots statt, wobei täglich 6- 12 Teilnehmer untersucht werden konnten. Teilnehmer, die vormittags ihre Untersuchung begannen, wurden gebeten, nüchtern zu erscheinen, während diejenigen die zu späteren Zeitpunkten untersucht wurden, lediglich 5 Stunden vor Beginn der Untersuchung auf Nahrungsaufnahme verzichten sollten. Ferner wurden alle Teilnehmer gebeten, in den acht Stunden vor Untersuchungsbeginn keinen Alkohol zu konsumieren, sowie auf schwere körperliche Arbeiten und sportliche Betätigung zu verzichten. Die Standardisierung der Untersuchungen wurde durch *Standard operating procedures* (SOP), als verbindliche Handlungsanweisungen sichergestellt.

Tabelle 1: Ablauf MyoVasc-Untersuchung

Station	Untersuchungen	Dauer (min)
1	Aufklärung, Einwilligungserteilung, CAPI Teil 1, Medikamentenanamnese	35
2	Carotis-Sonographie mit IMT- und Plaque-Analyse, FMC/FMD-Messung, Pulskurvenanalyse, ABI-Messung	55
3	Bodyplethysmographie	15
4	Körperliche Untersuchung, Echokardiographie	35
5	Vitalparameter, Anthropometrie, Ruhe-EKG, ven. Blutentnahme, Photoplethysmographie	35
6	Spiroergometrie, Anlage Langzeit-EKG- und -Blutdruckmessung	35
	Pause mit Zwischenmahlzeit	30

7	CAPI Teil 2, Fragebögen, Entlassungsgespräch	40
Gesamtdauer im Studienzentrum		280

Im Folgenden werden lediglich die Untersuchungsstationen, die für die Erhebung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Daten notwendig waren (Stationen 1, 3, 4, 5) detailliert beschrieben.

Station 1 – Aufklärung, Interview, Medikamentenanamnese

Aufklärung

Zu Beginn der *Baseline*-Untersuchung erfolgte eine Aufklärung über die Inhalte und Ziele der Studie durch einen der Studienärzte. Bei Einverständnis wurde die Erklärung zur Studienteilnahme gegengezeichnet. Das Einverständnis hierfür war für die Teilnahme obligat. Optional konnten die Teilnehmer ihr Einverständnis zur Einlagerung und weiteren wissenschaftlichen Aufarbeitung von Biomaterial sowie genetischen Untersuchungen geben.

Computer-assistiertes persönliches Interview

An das Aufklärungsgespräch schloss sich ein standardisiertes Interview an, in dem insbesondere Ätiologie, Pathogenese und Krankheitslast der Herzinsuffizienz, sowie in Verbindung stehende kardiovaskuläre Erkrankungen erhoben wurden. Ferner wurden nichtkardiale chronische Erkrankungen sowie die psychosoziale Situation der Probanden erhoben. Zum Ende der Untersuchung im Studienzentrum wurde das Interview durch eine ausführliche Familienanamnese sowie die Erhebung des individuellen Risikoverhaltens (Konsum von Suchtmitteln wie Alkohol, Nikotin etc.) ergänzt. Hier erfolgte zudem eine ausführliche Sozialanamnese mit Erfassung der Arbeitsumstände, des sozioökonomischen Status sowie der Lärmbelastung in beruflichem und privatem Umfeld.

Die Antworten in den genannten Interviews wurden mittels DAIMON (Dateneingabe Im Onlinebetrieb, KORA, Neuherberg, Deutschland) auf Access-Basis (Microsoft, USA) erfasst.

Medikamentenanamnese

Alle Medikamente, die von den Probanden in den letzten 4 Wochen vor Termin im Studienzentrum eingenommen wurden, wurden mittels IDOM Software (Instrument zur Datenbankgestützten Onlineerfassung von Medikamentendaten, KORA, Neuherberg, Deutschland) ebenfalls auf Access-Basis (Microsoft, USA) erfasst und nach international gültiger Wirkstoffklassifikation (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (ATC)) systematisch katalogisiert und gruppiert abgelegt. Hierbei wurde neben der Frequenz

und Dauer der Einnahme die Art der Verordnung dokumentiert. Präferenziell erfolgte die Eingabe der Präparate durch Scannen der Pharmazentralnummer (PZN) auf der Verpackung. Alternierend war eine manuelle Eingabe über Suchmaske möglich.

Folgende in dieser Analyse verwendete Daten wurden anamnestisch in dieser Station erhoben:

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie (definiert durch Anamnese oder Einnahme von Antihypertensiva), Diabetes mellitus (definiert durch Anamnese, HbA1c $\geq 6.5\%$ oder Einnahme von Antidiabetika), Fettstoffwechselstörungen, positive Familienanamnese hinsichtlich Schlafanfällen und Myokardinfarkten, Rauchen (definiert als Rauchen in den vergangenen 7 Jahren)
- Komorbiditäten: Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung, Z.n. venöser Thrombembolie, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Tumorerkrankungen, Lebererkrankungen
- Dauer- und Bedarfsmedikation

Station 3 – Bodyplethysmographie

In der dritten Station der MyoVasc-Untersuchung wurden die Probanden durch geschulte medizinische Fachangestellte untersucht. Hierbei wurde ein Bodyplethysmograph (JAEGER, MasterScreenBody) benutzt. Es wurden insgesamt drei Untersuchungsabläufe (Spirometrie und Plethysmographie) hintereinander durchgeführt, um Schwankungen in den Ergebnissen durch unzureichende Mitarbeit des Probanden korrigieren zu können. Ferner wurde die Diffusionskapazität bestimmt. Die Untersuchungsergebnisse wurden durch die ärztlichen Mitarbeiter kontrolliert und fehlgeschlagene Messungen gefiltert.

In dieser Analyse wurde von den erhobenen Parametern lediglich der Tiffenau-Index (FEV_1/FVC) zur Definition einer relevanten obstruktiven Lungenerkrankung verwendet. (194)

Station 4 - Echokardiographie und körperliche Untersuchung

Diese Station in der MyoVasc-Baseline-Visite oblag, wie auch die Aufklärung, dem ärztlichen Personal. Die körperliche Untersuchung umfasste hierbei neben der Auskultation und Perkussion von Herz und Lunge die Bewertung peripherer Ödeme sowie des Pulsstatus. In der Bewertung der Ödeme wurde neben quantitativer Aussage auch eine qualitative

Bewertung dieser gegeben. Im Untersuchungsablauf wurde sich an den Kriterien der Framingham Heart Study orientiert. (195)

Für die transthorakale Echokardiographie wurde ein iE-33 der Firma Philips (Amsterdam, Niederlande) mit einem S 5-1 *Phased – Array* - Schallkopf (Philips, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Die für diese Studie relevanten Parameter wurden ausschließlich in 2D-Echokardiographie bestimmt. Die systolische Funktion wurde monoplan nach Simpson (aus dem apikalen Vier-Kammerblick, bei unzureichender Darstellung auch aus dem apikalen Zwei-Kammerblick) planimetriert (196), sowie durch die Anwendung der M-Modebasierten Formel nach Teichholz in der parasternal langen Achse bestimmt. (197) Die diastolische Funktion wurde Nagueh et. al. folgend unter der Verwendung des e/e' Verhältnisses verwendet. Hierfür wurden die maximal frühdiastolische Geschwindigkeit an der Mitralklappe (E) sowie die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit auf Höhe des lateralen Mitralklappenannulus (e') bestimmt. (198) Für die Messungen sowie die Archivierung der Bilddaten wurde die Xcelera® Software (Philips, Amsterdam, Niederlande) verwendet.

Folgende in dieser Analyse verwendete Parameter wurden in dieser Station erhoben:

- Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)
- Linksventrikuläres E/e' (LV E/e')
- Linksventrikulärer Masseindex (LVMI)

Station 5 - Vitalparameter, Anthropometrie, venöse Blutentnahme

Die Erhebung der im Folgenden beschriebenen Messungen oblag den medizinischen Fachangestellten des Studienteams. Die Parameter wurden unter standardisierten Bedingungen in einem klimatisierten Untersuchungsraum erhoben.

Blutdruck/Herzfrequenz

Die Bestimmung des Ruheblutdrucks und der Ruheherzfrequenz erfolgte parallel an beiden Armen mittels oszillometrischer Bestimmung (Omron 705CP-II, Japan). Drei Messungen wurden nach fünf, acht und elf Minuten durchgeführt. Für die folgenden Analysen wurden gemittelte Werte aus den Messungen nach acht und elf Minuten verwendet. Manuelle Nachmessungen erfolgten im Falle von Fehlermeldungen der verwendeten Geräte sowie im Falle implausibler Werte (Blutdruck > 299mmHg systolisch, Herzfrequenz <40/min >180/min).

Anthropometrie

Die Messungen erfolgten am bis auf die Unterwäsche entkleideten Probanden. Zur Bestimmung der Körpergröße wurde eine Messlatte (Seca 220, Seca Deutschland), für die

Bestimmung des Gewichts eine geeichte Waage (Seca 709, Seca Deutschland) verwendet. Taillen-, Hüft-, Unter- und Oberschenkelumfang wurden mittels Maßband erhoben. Aus den erhobenen Daten wurden der Taille-Hüfte-Quotient, der Body-Mass-Index (BMI) sowie die Körperoberfläche errechnet. Für diese Analyse wurden der BMI und der Taille Hüfte-Quotient verwendet.

Blutentnahme und Biobanking

Im Untersuchungsablauf wurden von allen Teilnehmern Biomaterialien (Urin und Blut) analysiert und für spätere Nachanalysen partitioniert und asserviert. Für die Urindiagnostik wurde Mittelstrahlurin gewonnen. Die Blutproben wurden mittels venöser Punktion gewonnen und unter Verwendung handelsüblicher Monovetten (Braun, Deutschland) zur weiteren Prozessierung im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz sowie in der studieneigenen Biobank.

Laboranalytik

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Biomarker der Nierenfunktion erfolgte nach Methode der CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*). (199) Zur Berechnung dieser wurde das Serum-Kreatinin aus dem Zentrallabor der Universitätsmedizin verwendet. In der Bestimmung dieses kam ein Abbott Architect c8000 System (*Abbott Diagnostics*, Chicago, USA) zum Einsatz. Über die glomeruläre Filtrationsrate wurde die Komorbidität der chronischen Niereninsuffizienz in dieser Analyse definiert.

Die Bestimmung des NT-proBNPs erfolgte ebenfalls tagesaktuell aus den Blutproben, welche im Zentrallabor untersucht wurden. Hier kam eine Elecsys® proBNP II Assay (*Roche Diagnostics*, Mannheim, Deutschland) zum Einsatz. Nach Herstellerangaben betrug die Impräzision 1,2-4,2%, die funktionelle Sensitivität 50 pg/ml bei einem Intraassay-Variationskoeffizienten von 1,49% und einem Interassay-Variationskoeffizienten von 6,31%. Das untere Detektionslimit wurde mit 5 pg/ml, das obere mit 35.000 pg/ml angegeben.

Die Bestimmung von CT-proAVP, MR-proADM und MR-proANP wurde in Laboren der Firma Bayer (*Bayer AG Research & Development, Pharmaceuticals Assay Technologies* Wuppertal, Deutschland) unter Zuhilfenahme der TRACE® *Technology* (BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) und dem B·R·A·H·M·S KRYPTOR *compact* PLUS System (BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) bestimmt. Die Analyse folgte den Herstellerinstruktionen. Für CT-proAVP wurde ein unteres Detektionslimit von 0.69 pmol/l sowie ein Intra-Assay Variationskoeffizient (CV) von <15% und ein Inter-Assay CV <18%. Laut Herstellerangaben bestand für MR-proANP ein unteres Detektionslimit von 2,1 pmol/l sowie ein Intra-Assay CV ≤5% und ein Inter-Assay CV ≤6,5%. Für MR-proADM war das untere Limit 0,05 nmol/l bei einem Inter-Assay CV von <6 %.

3.2 Datenmanagement und statistische Analyse

Datenmanagement

Für die vorliegende Analyse wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die zur Baseline-Untersuchung der *Stage C* oder *Stage D* nach der *Universal Definition of Heart failure* klassifiziert wurden und für die Informationen zu den genannten Biomarkern verfügbar waren. In weiterer Abstufung der Analyse wurde die Stichprobe nach oben genannter Definition in verschiedene Herzinsuffizienz-Phänotypen (HFpEF, HFmrEF und HFrEF) unterteilt. Die Studienteilnehmer, die die Definition von Stadium C oder D erfüllten, jedoch keinem Phänotyp zuzuordnen waren, wurden in der Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt. Sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für die einzelnen Phänotypen wurden anamnestische und klinisch apparative Variablen analysiert.

Statistische Analyse

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) oder Median und die zugehörigen 25. (Quartil 1) und 75. Perzentile (Quartil 3) angegeben. Diskrete Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (%) aufgeführt. Aufgrund der Verteilungsschiefe im untersuchten Kollektiv wurden die Konzentrationen der Biomarker (NT-proBNP, MR-proANP, MR-proADM und CT-proAVP) logarithmiert analysiert. Zur Untersuchung etwaiger Unterschiede zwischen den Charakteristika der unterschiedlichen Phänotypen sowie zwischen den Quartilen der Biomarker wurde für Mittelwert (\pm SD) der T-Test, für Median (Q1, Q3) der U-Test und für dichotome Variablen der χ^2 -Test durchgeführt.

In der Korrelationsanalyse wurde für die meist ordinal skalierten Variablen eine Spearmans'-Rank-Korrelation verwendet, wobei die Effektstärke durch den resultierenden r-Koeffizienten abgebildet wurde. Zur Abschätzung der Effektstärke anamnestischer und klinischer Parameter auf die Konzentration der Biomarker wurden separate multiple lineare Regressionsmodelle verwendet in denen die logarithmierten Biomarker stets die abhängige, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie demographische Daten stets unabhängige Variablen darstellten. Der Zusammenhang zwischen klinischer Variable und Biomarker wurde mittels β -Schätzer sowie korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert ausgedrückt. Für die Stärke des gesamten Modells wurde mittels R-Schätzer angegeben. In gängiger wissenschaftlicher Praxis wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Zur Bemessung des Einflusses von Medikation auf die Höhe der Biomarker wurden separate lineare Regressionsmodelle mit den Biomarkern als abhängige Variablen und die Einnahme der zu testenden Medikation als unabhängige Variable verwendet. Um ein analysierbares

Sample zu erhalten wurden nur Präparate untersucht, die von mindestens zehn Studienteilnehmern eingenommen wurden. Die resultierenden β -Schätzer, sowie die p-Werte wurden zur Vermeidung eines alpha-Fehlers mittels Korrektur nach Bonferroni-Holm korrigiert.

Zur Beschreibung und Analyse des Verlaufs der Herzinsuffizienz (Mortalität, kardialer und nicht-kardialer Tod, sowie Verschlechterung der Herzinsuffizienz und HF-Hospitalisierung) wurden zunächst deskriptiv Kaplan-Meier-Kurven nach Quartilen der Biomarker erstellt. Zum Test auf Unterschiede zwischen den Quartilsgraphen wurde *P for trend* angegeben. Folgend wurden zur Bestimmung des prädiktiven Werts der Biomarker für die untersuchten Endpunkte Cox-Regressionsanalysen verwendet. Hierfür wurden die absoluten Werte der Biomarker logarithmiert und die Veränderung um eine Standardabweichung als unabhängige Variable analysiert. Das Ergebnis wurde in *Hazard ratios* mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Zudem wurde für das jeweilige Modell ein C-Index als Maß der Effektstärke des Modells angegeben.

Alle statistischen Analysen wurden mittels Software R (Version 4.1.0; 2021-05-18, R *Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich) (200) erstellt und durch Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz validiert.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Analysekollektivs

Von den 3.289 Probanden der MyoVasc-Studie wurden für diese Analyse alle ausgeschlossen, die keine symptomatische Herzinsuffizienz aufwiesen ($n=1.548$) oder bei denen Daten zu den untersuchten hormonellen Biomarkern ($n=28$) fehlten. Nach diesen Ausschlusskriterien wurden 1713 Probanden in der finalen Stichprobe untersucht. Das mittlere Alter betrug $67,7 \pm 9,9$ Jahre. Unter den untersuchten Studienteilnehmern waren 34,2% Frauen. Die mediane Konzentration der vaskulären Biomarker betrug 7,0 (Interquartilsabstand (IQR) 4,4; 14,2) pmol/l für CT-proAVP respektive 0,7 (IQR 0,6; 0,9) nmol/l für MR-proADM. Bei den natriuretischen Peptiden wurden im Median 138,9 (IQR 88,1; 212,9) pmol/l für MR-proANP beziehungsweise 373,0 (IQR 171,0; 983,7) pg/ml für NT-pro BNP gemessen. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden im Kollektiv untersucht, wobei insbesondere arterielle Hypertonie (82,3%), Dyslipidämie (79,7%) und eine Raucheranamnese (60,4%) als klassische Risikofaktoren vorlagen. Metabolische Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (29,6%) und Adipositas (38,0%) waren seltener zu beobachten. Die gängigsten Komorbiditäten im untersuchten Kollektiv waren Vorhofflimmern (33,6%) und eine koronare Herzerkrankung (52,1%). Unter den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz wurde eine mittlere LVEF von $50,8\% \pm 11,8\%$ gemessen. Das mittlere enddiastolische Volumen betrug 109,0 (84,4/142,3) ml. Eine detaillierte Aufstellung der *Baseline*-Charakterisierung des Analysekollektivs beinhaltet **Tabelle 1 des Anhangs**.

Charakterisierung nach Phänotypen der Herzinsuffizienz

Im Vergleich der Phänotypen der Herzinsuffizienz zeigte sich, dass die HFpEF-Probanden mit im Mittel $70,7 \pm 8,2$ Jahren älter waren als die Probanden in der HFrEF- ($66,3 \pm 10,5$ Jahre) und der HFmrEF-Kohorte ($66,5 \pm 10,5$ Jahre). Ferner fanden sich in dieser Gruppe mehr Frauen (48,3% in HFpEF vs. 25,2% in HFmrEF und 14,9% in HFrEF). Verglichen mit HFrEF- und HFmrEF-Probanden fanden sich bei den HFpEF mehr adipöse Probanden. Zudem war der Anteil der arteriellen Hypertonie deutlich höher, während weniger Dyslipidämien auftraten und der Anteil der Raucher geringer war. Auch im Anteil der Begleiterkrankungen zeigten sich teils deutliche Unterschiede zwischen den Phänotypen. Von HFpEF über HFmrEF bis zu HFrEF erhöhte sich der Anteil der Probanden mit bekanntem Vorhofflimmern, COPD, koronarer Herzerkrankung und stattgehabtem Myokardinfarkt, während die Häufigkeit von

venösen Thrombembolien und Tumorerkrankungen in der Kohorte der HFpEF-Patienten höher war. Eine Form der Herzinsuffizienzmedikation wurde unabhängig vom Herzinsuffizienz-Phänotyp in > 90% der Probanden eingenommen, wobei insbesondere bei den Diuretika deutlich höhere Raten bei den HFrEF-Patienten zu verzeichnen waren. Marker der kardialen Funktion differierten zwischen den Phänotypen. Die LVEF war definitionsgemäß in der Gruppe der HFrEF-Probanden geringer als bei den HFpEF- und HFmrEF-Probanden. Zudem waren sowohl linksventrikulärer Masseindex als auch enddiastolisches Volumen höher. E/e` war in der HFrEF-Kohorte am höchsten, während es in der HFmrEF-Kohorte am geringsten war.

Die medianen Serum-Konzentrationen waren für alle untersuchten humoralen Biomarker am höchsten in der HFrEF-Kohorte. Die geringsten Konzentrationen fanden sich mit Ausnahme von MR-proADM bei Probanden der HFpEF-Kohorte. Die geringsten medianen Konzentrationen von MR-proADM wurden bei Probanden mit einer HFmrEF gemessen. Eine detaillierte Aufstellung der *Baseline*-Charakteristika liefert **Tabelle 2**.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika nach Phänotypen der Herzinsuffizienz

Variable	HFpEF (n=726)	HFmrEF (n=401)	HFrEF (n=343)
Alter (Jahre)	69,8 ± 8,8	66,5 ± 10,5	66,3 ± 10,5
Geschlecht (weiblich)	47,0% (312/646)	25,2% (101/401)	14,9% (51/343)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	86,4% (627/726)	78,8% (316/401)	75,5% (259/343)
Adipositas	40,5% (294/726)	38,2% (153/401)	34,1% (117/343)
Diabetes mellitus	29,9% (217/726)	29,4% (118/401)	34,7% (119/343)
Dyslipidämie	75,9% (551/726)	84,3% (338/401)	84,0% (288/343)
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	22,7% (165/726)	26,4% (106/401)	27,5% (94/342)
Rauchen	44,3% (319/720)	46,1% (184/399)	52,2% (178/341)
Komorbiditäten			
Chronische Nierenfunktionsstörung	21,6% (157/726)	18,5% (74/401)	30,9% (106/343)
COPD	16,6% (107/643)	20,4% (70/343)	23,6% (70/296)
Koronare Herzerkrankung	45,5% (330/726)	57,6% (231/401)	58,0% (199/343)
Leberfunktionsstörung	10,6% (77/725)	9,2% (37/401)	8,5% (29/343)
pAVK	9,1% (66/726)	10,5% (42/401)	12,5% (43/343)
Tumorerkrankungen	21,1% (153/726)	20,2% (81/401)	16,9% (58/343)
Vorhofflimmern	32,9% (239/726)	38,2% (153/401)	42,3% (145/343)
Z.n. Myokardinfarkt	26,7% (194/726)	36,9% (148/401)	43,1% (148/343)
Z.n. Schlaganfall	11,3% (82/726)	11,0% (44/401)	11,4% (39/343)
Z.n. venöser Thrombembolie	12,4% (90/725)	10,0% (40/401)	8,7% (30/343)
Herzinsuffizienzmedikation			
Diuretika (C03)	39,8% (289/726)	58,1% (233/401)	85,7% (294/343)
B-Rezeptorantagonisten (C07)	70,2% (510/726)	77,3% (310/401)	84,0% (288/343)
Calcium Kanal-Antagonisten (C08)	29,1% (211/726)	18,7% (75/401)	8,5% (29/343)
ACE-Hemmer (C09A/B)	41,7% (303/726)	52,9% (212/401)	55,7% (191/343)

Ergebnisse

Variable	HFpEF (n=726)	HFmrEF (n=401)	HFrEF (n=343)
Angiotensin II- Rezeptorantagonisten (C09C/D)	38,2% (277/726)	29,9% (120/401)	28,6% (98/343)
Marker der kardialen Funktion/ Struktur			
LVEF (%)	58,3 (5,5)	45,2 (2,8)	31,5 (6,1)
LV e/e'	10,73 (8,09/13,32)	9,11 (7,05/12,50)	12,39 (8,31/18,09)
LVM (g/m ^{2,7})	47,2 (39,5/56,7)	52,3 (43,1/63,3)	61,6 (51,1/76,2)
LV end-diastolisches Volumen (ml)	92,0 (74,3/115,4)	122,0 (99,0/147,7)	168,6 (128,9/212,8)
Anthropometrie			
BMI (kg/m ²)	29,7 (5,3)	29,2 (4,9)	28,4 (5,5)
Biomarker			
CT-proAVP (pmol/l)	6.1 (3.9/12.2)	7.55 (4.6/14.2)	12.46 (6.96/23.6)
MR-proADM (nmol/l)	0.75 (0.62/0.93)	0.73 (0.60/0.93)	0.85 (0.70/1.11)
MR-proANP (pmol/l)	127.0 (84.1/184.4)	143.3 (84.1/211.7)	200.3 (132.5/330.3)
NT-proBNP (pg/ml)	279.0 (144.67/657.00)	445.0 (200.0/1031.2)	1219.0 (542.2/2643.1)

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Charakterisierung der Stichprobe nach Quartilen der Biomarker

CT-proAVP

Nach Quartilen von CT-proAVP aufgeteilt zeigen sich Unterschiede in der Aufteilung der klinischen Parameter. Das erste Quartil definierte sich über eine Plasma-Konzentration von <4,4 pmol/l, das zweite von 4,4 – 7,0 pmol/l, das dritte Quartil von 7,0-14,2 pmol/l und das vierte über >14,2 pmol/l.

In der Beobachtung der demographischen Daten zeigte sich, dass in den höheren Quartilen von CT-proAVP signifikant ältere Probanden und weniger Frauen waren. In der Verteilung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren waren keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Quartilen hinsichtlich familiärer Vorbelastung für Myokardinfarkte und Schlaganfälle zu bemessen. Die Häufigkeit der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nahm vom ersten zum vierten Quartil zu. Insignifikante Häufigkeitsverteilungen zwischen den Quartilen resultierten für Tumor-, Lebererkrankungen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Die relative Häufigkeit von Vorhofflimmern, chronischer Nierenerkrankung, KHK, COPD, pAVK und Z.n. venöser Thrombembolie nahm in den höheren Quartilen zu.

Marker der kardialen Funktion und Struktur waren zudem signifikant unterschiedlich zwischen den Quartilen von CT-proAVP verteilt. Im höheren Quartil war die LVEF geringer, das E/E` höher, ebenso wie der LV-Masseindex sowie das enddiastolische Volumen. Eine detaillierte Aufstellung lieferte **Tabelle 2 des Anhangs**.

MR-proADM

Das erste Quartil MR-proADM definierte sich über eine Konzentration von <0,6 nmol/l, das zweite mit 0,6-0,7 nmol/l, das dritte mit 0,7-0,9 nmol/l und das vierte Quartil mit > 0,9nmol/l. Während das mittlere Alter zwischen den Quartilen zunahm, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung. Bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren nahm die Häufigkeit für das Vorkommen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus sowie der Adopositas vom ersten zum 4. Quartil signifikant zu, während Dyslipidämien, Rauchen und positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen keine signifikanten Verteilungsunterschiede zeigten.

Die Verteilung begleitender Erkrankungen in den Quartilen von MR-proADM zeigte keine signifikanten Verteilungsunterschiede für COPD und KHK, während sich in den anderen untersuchten Komorbiditäten signifikante Unterschiede zeigten. Hierbei nahm einzig das Vorkommen eines Myokardinfarktes in der Vorgeschichte vom ersten zum vierten Quartil ab.

Die LVEF war in den höheren Quartilen geringer. Ebenso zeigte sich mit höheren Quartilen ein zunehmendes E/e` sowie ein höherer LVMI. Das enddiastolische Volumen war nicht signifikant differierend zwischen den Quartilen (p=0,85). Eine detaillierte Aufstellung lieferte **Tabelle 3 des Anhangs**.

MR-proANP

Die untersuchten Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz teilten sich nach Quartilen von MR-proANP folgend mit ca. 415 Teilnehmern pro Quartil auf. Das erste Quartil definierte sich mit $<88,1$ nmol/l, das Zweite mit $88,1 - 139,9$ nmol/l, das Dritte mit $139,9 - 212,9$ nmol/l und das Vierte mit $>212,9$ nmol/l.

In den höheren Quartilen fand sich ein höheres Durchschnittsalter, während der Anteil von weiblichen Probanden nicht signifikant differierte. Arterielle Hypertonie trat in den höheren Quartilen häufiger auf, während die familiäre Vorbelastung sowie Adipositas als kardiovaskuläre Risikofaktoren geringer wurden. Konsekutiv sind BMI und *Waist-to-hip Ratio* verändert. Dyslipidämien, Diabetes mellitus, Rauchen sowie bei den Begleiterkrankungen Leberfunktionsstörungen und COPD waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Quartilen verteilt. Nieren- und Tumorerkrankungen sowie das Vorliegen einer KHK, pAVK, venöser Thrombembolien und zurückliegende Schlaganfälle/Myokardinfarkte waren im vierten Quartil häufiger als in den anderen Quartilen.

In der Verteilung der kardialen Funktions- und Strukturmarker zeigten sich vergleichbare Werte zwischen den ersten drei Quartilen. Lediglich im vierten Quartil war die LVEF deutlich geringer, das E/e' , sowie der LV-Masseindex und das enddiastolische Volumen höher. Eine detaillierte Aufstellung lieferte **Tabelle 4 des Anhangs**.

NT-proBNP

In jedem der Quartile von NT-proBNP befanden sich ca. 430 Probanden. Das erste Quartil definierte sich mit NT-proBNP $<171,0$ pg/ml, das Zweite mit $171,0 - 373,0$ pg/ml, das Dritte $373,0 - 983,7$ pg/ml und das Vierte mit $>983,7$ pg/ml. Zwischen den Quartilen von NT-proBNP fanden sich signifikante Unterschiede im Alter der Studienteilnehmer, welches vom ersten zum vierten Quartil anstieg. Die Rate der adipösen Teilnehmer war wie auch der BMI und die *Waist-to-hip Ratio* in den höheren Quartilen geringer. Die relative Häufigkeit der untersuchten Begleiterkrankungen zeigte signifikant höhere Raten von Vorhofflimmern, KHK, Nieren- und Tumorerkrankungen sowie cerebralen Ereignissen in den höheren Quartilen. Für andere Begleiterkrankungen ergab sich kein signifikantes Verteilungsmuster.

LV E/e' , LVMI sowie das enddiastolische Volumen waren in den höheren Quartilen signifikant höher, während sich eine inverse Verteilung der LVEF zeigte. Detaillierte Informationen hierzu liefert **Tabelle 5 des Anhangs**.

4.2 Korrelation von CT-proAVP, MR-ADM, MR-proANP und NT-proBNP mit klinischen und laborchemischen Biomarkern

In der Korrelationsanalyse der Biomarker untereinander sowie mit laborchemischen Parametern und Markern kardialer sowie vaskulärer Funktion zeigte die Spearmans rank Analyse, dass die Konzentrationen natriuretischen Peptide erwartungsgemäß miteinander hoch korreliert waren (Rank-Koeffizient 0,86, $p < 0,001$). Die Konzentration von MR-proADM war sowohl mit der von CT-proAVP (Rank Koeffizient 0,53, $p < 0,001$) als auch mit der von MR-proANP (Rank Koeffizient 0,62, $p < 0,001$) und der von NT-proBNP (Rank-Koeffizient 0,59, $p < 0,001$) korreliert, während die Konzentrationen von CT-proAVP und die der natriuretischen Peptide geringer miteinander korreliert waren (Rank-Koeffizient 0,36 für MR-proANP bzw. 0,37 für NT-proBNP, $p < 0,001$).

Mit Markern der kardialen Struktur und Funktion zeigte sich eine gleichsamer Korrelation mit geringen Abweichungen zwischen den Schätzern für die einzelnen Biomarker. Für die LVEF fand sich die stärkste Korrelation mit NT-proBNP (Rank-Koeffizient -0,45, $p < 0,001$) und die geringste für MR-proADM (Rank-Koeffizient -0,27, $p < 0,001$). Für CT-proAVP und MR-proANP resultierten äquivalente Schätzer (Rank-Koeffizient jeweils -0,33, $p < 0,001$). Für E/e' resultierte eine stärkere Korrelation mit den natriuretischen Peptiden (Rank-Koeffizient 0,43 für NT-proBNP und 0,41 für MR-proANP, jeweils $p < 0,001$). Die Korrelation mit CT-proAVP fiel hier am geringsten aus (Rank-Koeffizient 0,20, $p < 0,001$).

Mit laborchemischen Markern des Zuckerstoffwechsels korrelierten die Biomarker in gleicher Richtung, jedoch mit Unterschieden in der Höhe der Schätzer. Während bei der Korrelation mit dem HbA1c lediglich kleinere Unterschiede zu verzeichnen waren, waren CT-proAVP und MR-proADM höher mit dem *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA-IR) sowie dem C-Peptid korreliert, als die natriuretischen Peptide. In der Korrelation mit Markern des Fettstoffwechsels (Cholesterin, LDL und HDL) bestanden keine größeren Unterschiede zwischen den Biomarkern. Eine starke, inverse Korrelation ergab sich für alle untersuchten Marker mit der eGFR, wobei für MR-proADM die höchsten Schätzer resultierten. In der Korrelation mit CRP wurden die höchsten Schätzer für MR-proADM errechnet. (**Tabellen 6 und 7 im Anhang**)

4.3 Klinische Determinanten der untersuchten Biomarker

Zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die untersuchten kardialen und vaskulären Biomarker erfolgte eine Regressionsanalyse, die klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und häufige Begleiterkrankungen einbezog. Die Biomarker wurden in separaten Modellen untersucht. Hier zeigte sich, dass das Probandenalter die Höhe der drei neuen Biomarker signifikant beeinflusste ($\beta = 0,009$ [0,002; 0,010] für CT-proAVP; $\beta = 0,010$ [0,008; 0,011] für MR-proADM; $\beta = 0,018$ [0,015; 0,022] für MR-proANP, p jeweils $< 0,001$). Auch für NT-proBNP zeigte sich dieser Zusammenhang mit dem Alter ($\beta = 0,018$ [0,015; 0,022] $p < 0,001$). Geschlechtsunterschiede resultierten nur für CT-proAVP ($\beta = -0,433$ [-0,517; -0,349] $p < 0,001$) zeigten. Weibliches Geschlecht war mit geringeren Konzentrationen von CT-proAVP assoziiert, hatte aber keinen Einfluss auf die Konzentration der anderen untersuchten Marker. In der Untersuchung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass Adipositas mit allen Biomarkern assoziiert ist. Die Assoziation war jedoch bei MR-proANP im Gegensatz zu CT-proAVP und MR-proADM invers ($\beta = 0,185$ [0,106; 0,264] für CT-proAVP; $\beta = 0,108$ [0,075; 0,141] für MR-proADM; $\beta = 0,129$ [-0,190; -0,067] für MR-proANP; p jeweils $< 0,001$). Im Vergleich zeigte NT-proBNP einen ähnlichen Zusammenhang mit der Adipositas wie MR-proANP ($\beta = -0,129$ [-0,190; -0,067] $p < 0,001$). Die Begleiterkrankung Diabetes mellitus zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit CT-proAVP und MR-proADM, nicht aber mit MR-proANP oder NT-proBNP. Eine detaillierte Aufstellung wurde in **Tabelle 3 und Tabelle 4** zusammengefasst.

Für das Vorliegen von Dyslipidämien, arterieller Hypertonie, positiver Familienanamnese für Myokardinfarkte und Schlaganfälle und einer Raucheranamnese resultierte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den neuen Biomarkern oder NT-proBNP.

In der Analyse der Begleiterkrankungen finden sich gemeinsame und differente Zusammenhänge. Vorhofflimmern zeigte einen Zusammenhang mit allen untersuchten humoralen Marken ($\beta = 0,166$ [0,086; 0,247] für CT-proAVP; $\beta = 0,109$ [0,075; 0,142] für MR-proADM; $\beta = 0,367$ [0,301; 0,434] für MR-proANP, p jeweils $< 0,001$), sowie einer chronischen Niereninsuffizienz ist mit Erhöhung aller vier Biomarker assoziiert, wohingegen die KHK nur mit den natriuretischen Peptiden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigt. Venöse Thrombembolien in der Vorgeschichte sowie das Vorliegen einer COPD zeigen nur für MR-proADM und CT-proAVP signifikante Assoziationen. Eine COPD als Begleiterkrankung ist jedoch für NT-proBNP an der Grenze zur statistischen Signifikanz ($\beta = 0,143$ [-0,082; 0,289], $p = 0,053$). Eine detaillierte Aufstellung liefern **Tabelle 3 und Tabelle 4**.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen klinischen und demographischen Markern mit CT-proAVP und MR-proADM

	log (CT-proAVP) R: 0,239		log (MR-proADM) R: 0,330	
	β [95%CI]	p-Wert	β [95%CI]	p-Wert
Geschlecht (Frauen)	-0,433 [-0,517; -0,349]	<0,0001	0,005[-0,030; 0,040]	0,78
Alter [Jahre]	0,009 [0,002; 0,010]	0,0058	0,010 [0,008; 0,011]	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	0,185 [0,106; 0,264]	<0,0001	0,108 [0,075; 0,141]	<0,0001
Arterielle Hypertonie	-0,011 [-0,110; 0,088]	0,83	0,022 [-0,019; 0,064]	0,29
Diabetes mellitus	0,223 [0,138; 0,308]	<0,0001	0,063 [0,027; 0,098]	0,0005
Dyslipidämie	-0,054[-0,154; 0,047]	0,29	-0,008[-0,049; 0,034]	0,72
Pos. Familienanamnese	-0,054 [-0,140; 0,032]	0,22	-0,028 [-0,064; 0,008]	0,13
Rauchen	-0,027 [-0,136; 0,082]	0,62	0,034 [-0,011; 0,080]	0,14
Begleiterkrankungen				
COPD	0,194 [0,099; 0,289]	<0,0001	0,058 [0,019; 0,098]	0,0038
Koronare Herzerkrankung	0,045 [-0,059; 0,149]	0,40	0,016 [-0,028; 0,060]	0,48
Lebererkrankung	-0,032 [-0,152; 0,089]	0,61	0,040 [-0,011; 0,090]	0,12
Nierenerkrankung	0,549 [0,458; 0,640]	<0,0001	0,295 [0,257; 0,333]	<0,0001
pAVK	-0,027 [-0,154; 0,099]	0,68	0,030 [-0,023; 0,083]	0,26
Tumorerkrankung	-0,030 [-0,126; 0,066]	0,54	0,019 [-0,021; 0,059]	0,35
Vorhofflimmern	0,166 [0,086; 0,247]	<0,0001	0,109 [0,075; 0,142]	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	-0,026 [-0,126; 0,075]	0,62	-0,026 [-0,068; 0,017]	0,24
Z.n. Schlaganfall	-0,001 [-0,127; 0,108]	0,87	0,018 [-0,026; 0,060]	0,67
Z.n. Venöse Thrombembolie	0,229 [0,105; 0,354]	0,00031	0,108 [0,056; 0,160]	<0,0001

Ergebnisse separater multipler linearer Regressionsmodelle (ein Modell pro Biomarker) mit Biomarkern als abhängige Variable. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Diese sind durch fett-druck hervorgehoben. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit, Z.n.: Zustand nach.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen klinischen und demographischen Markern mit MR-proANP und NT-proBNP

	log (MR-proANP) R: 0,294		log (NT-proBNP) R 0,234	
	β [95%CI]	p-Wert	β [95%CI]	p-Wert
Geschlecht (Frauen)	-0,046 [-0,111; 0,019]	0,16	-0,074 [-0,200; 0,053]	0,26
Alter [Jahre]	0,018 [0,015; 0,022]	<0,0001	0,021 [0,015; 0,028]	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	-0,129 [-0,190; -0,067]	<0,0001	-0,254 [-0,374; -0,133]	<0,0001
Arterielle Hypertonie	-0,077 [-0,154; -0,0001]	0,05	-0,137 [-0,287; 0,013]	0,074
Diabetes mellitus	-0,026 [-0,092; 0,041]	0,45	0,092 [-0,037; 0,222]	0,16
Dyslipidämie	-0,075 [-0,153; 0,002]	0,058	-0,136 [-0,287; 0,015]	0,077
Pos. Familienanamnese	-0,005 [-0,072; 0,062]	0,89	-0,005 [-0,126; 0,135]	0,95
Rauchen	-0,098 [-0,183; -0,013]	0,023	-0,001 [-0,164; 0,167]	0,99
Begleiterkrankungen				
COPD	0,029 [-0,045; 0,103]	0,44	0,143 [-0,082; 0,289]	0,053
Koronare Herzerkrankung	0,126 [0,042; 0,210]	0,0034	0,212 [0,053; 0,370]	0,009
Lebererkrankung	-0,013 [-0,107; 0,081]	0,78	-0,018 [-0,202; 0,165]	0,85
Nierenerkrankung	0,311 [0,240; 0,382]	<0,0001	0,552 [0,413; 0,691]	<0,0001
pAVK	0,002 [-0,097; 0,101]	0,97	-0,036 [-0,230; 0,158]	0,72
Tumorerkrankung	0,061 [-0,013; 0,135]	0,10	0,110 [-0,033; 0,253]	0,13
Vorhofflimmern	0,367 [0,301; 0,434]	<0,0001	0,846 [0,724; 0,969]	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	0,048 [-0,031; 0,126]	0,24	0,138 [-0,016; 0,292]	0,079
Z.n. Schlaganfall	-0,003 [-0,088; 0,094]	0,95	-0,060 [-0,238; 0,119]	0,51
Z.n. Venöse Thrombembolie	0,127 [0,030; 0,224]	0,010	0,108 [-0,082; 0,298]	0,27

Ergebnisse separater multipler linearer Regressionsmodelle (ein Modell pro Biomarker) mit Biomarkern als abhängige Variable. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0,7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Diese sind durch fett-druck hervorgehoben. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit, Z.n.: Zustand nach.

4.4 Zusammenhang zwischen den humoralen Biomarkern und strukturellen sowie funktionellen echokardiographischen Markern

In separaten linearen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang der Biomarker mit echokardiographisch bestimmten Markern der kardialen Struktur und Funktion untersucht. Hierbei resultierten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Höhe aller untersuchten hormonellen Biomarker und den echokardiographisch bestimmten Parametern. Für die LVEF zeigte sich im Kontrast zu LV E/E´ sowie LVMI eine inverse Orientierung. Der Zusammenhang zwischen MR-proANP und allen in diesem Abschnitt untersuchten Parametern war größer als der der Peptide vaskulären Ursprungs. Im Vergleich zum Standardparameter NT-proBNP zeigte sich nur für LV E/e´ ein ähnlicher Zusammenhang. Anhand der Höhe der Schätzer war ein stärkerer Zusammenhang als zu MR-proANP zwischen NT-proBNP und der LVEF sowie dem LVMI zu bemessen. MR-proADM zeigte den geringsten Zusammenhang mit der LVEF sowie dem LVMI, während für CT-proAVP der geringste Zusammenhang zum LV E/e´-Verhältnis bestand (**Details siehe Tabelle 5**).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den Biomarkern und Markern kardialer Struktur und Funktion

	log (CT-proAVP) [SD]	log (MR-proADM) [SD]	log (MR-proANP) [SD]	log (NT-proBNP) [SD]
	β [95%CI]	β [95%CI]	β [95%CI]	β [95%CI]
LVEF [%]	-3,22 [-3,75; -2,70]	-3,11 [-3,69;-2,52]	-4,08 [-4,77;-3,59]	-6,22 [-6,77; -5,67]
LV E/e´	0,85 [0,54; 1,15]	1,30 [0,98; 1,62]	2,03 [1,70; 2,35]	2,30 [1,98; 2,62]
LVMI [g/m ^{2,7}]	3,27 [2,46; 4,08]	2,94 [2,06; 3,82]	4,77 [3,88; 5,66]	7,12 [6,26; 7,99]

Ergebnisse separater linearer Regressionsmodelle mit hormonellen Biomarkern als abhängige Variable. P für alle Modelle <0.001

4.5 Zusammenhang zwischen Medikation und der Konzentration der Biomarker

Für die Bemessung des Einflusses der Medikation auf die untersuchten Biomarker wurden separate lineare Regressionsanalysen verwendet, die nach Bonferroni-Holm korrigiert wurden.

CT-proAVP

Neben klassischer Herzinsuffizienzmedikation (ATC-Klassen C03, C07 und C09) und kardialen Glykosiden sowie Antiarrhythmika (ATC C01) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Antihypertensiva (ATC C02) und CT-proAVP. Neben diesen kardial und vasomotorisch wirksamen Medikamenten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CT-proAVP und Antidiabetika (ATC A10), Medikamenten zur Behandlung von peptischen Ulcera (A02B), Gallentherapeutika (A05A), systemisch anzuwendenden Antiobstruktiva (R03D) und Immunsuppressiva (L04A). Wie bei allen anderen Biomarkern auch zeigten sich besonders hohe Schätzer bei Einnahme von Antianämika (B03X) sowie der Klasse V03A die sonstige Therapeutika, die Antidota sowie Elektrolytbinder umfasst. (**siehe Tabelle 8 des Anhangs**)

MR-proADM

MR-proADM ist in der vorliegenden Analyse mit deutlich mehr Medikamentenklassen assoziiert, als die anderen Biomarker. Es ergaben sich hohe Schnittmengen mit den Medikamenten, die auch eine Assoziation mit CT-proAVP hatten. Neben den Medikamenten, die einen signifikanten Einfluss auf CT-proAVP ausüben, zeigen sich signifikante Zusammenhänge mit Vitaminpräparaten (A11C), lipidmodifizierender Therapie (C10A), Analgetika (N02B) und verschiedenen antiobstruktiv wirksamen Medikamenten (R03). Zudem hatten Sulfonamide/Trimethoprim (J01E) und antivirale Medikamente (J05A) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe von MR-proADM. Entsprechend des vasomotorischen Charakters von CT-proAVP und MR-proADM zeigte sich im Kontrast zu den Ergebnissen für NT-proBNP ein Zusammenhang mit gefäßaktiven Antihypertensiva (C02). Eine detaillierte Übersicht bietet **Tabelle 8 des Anhangs**.

MR-proANP

Die Medikation mit Einfluss auf die Konzentration von MR-proANP neben Kardiaka (C01) und Herzinsuffizienzmedikation (C03, C07, C09), Therapeutika für peptische Ulcera (A02B) und lipidmodifizierende Substanzen (C10A). Hierbei war über die Höhe der beta-Schätzer ein stärkerer Zusammenhang zwischen den Kardiaka (C01) und MR-proADM als zu den vasomotorischen Biomarkern zu sehen. Analog zu MR-proADM zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit Calciumpräparaten (A12A), systemischen Kortikosteroiden (H02A) und Gallentherapeutika (A05A). (**siehe Tabelle 9 des Anhangs**)

NT-proBNP

Im Vergleich mit den drei neuen Biomarkern zeigte sich für NT-proBNP ein größerer Zusammenhang mit klassischer Herzinsuffizienzmedikation (C03, C07, C09), hierbei insbesondere mit Diuretika (C03). Ferner bestand ein größerer Zusammenhang mit kardialen Glykosiden, Antiarrhythmika und Kaliumpräparaten. Hierbei zeigte sich in den Substanzklassen eine weitgehende Übereinstimmung mit MR-proANP, wobei der Zusammenhang der herzinsuffizienz- und rhythmologisch wirksamen Medikation und NT-proBNP stärker war als mit MR-proANP. (**siehe Tabelle 9 des Anhangs**)

4.6 Vergleich der humoralen Biomarker für die Vorhersage des Verlaufs der Herzinsuffizienz

Vorhersage des Überlebens

Über die mediane Beobachtungszeit von 5,79 Jahren (IQR 4,11 Jahre; 6,72 Jahre) wurden 388 Todesfälle (22,3%) in der untersuchten Kohorte verzeichnet. Hiervon waren 175 nicht kardialer Genese. Insgesamt zeigten Männer eine höhere Sterblichkeit als Frauen; 25,8% der Männer und 15,5% der Frauen verstarben in diesem Zeitraum.

Zunächst wurden in deskriptiver statistischer Untersuchung separate Kaplan-Meier-Analysen gestaffelt nach Quartilen der Biomarker im untersuchten Kollektiv dargestellt.

CT-proAVP

Abbildung 1: Überleben nach Quartilen von CT-proAVP

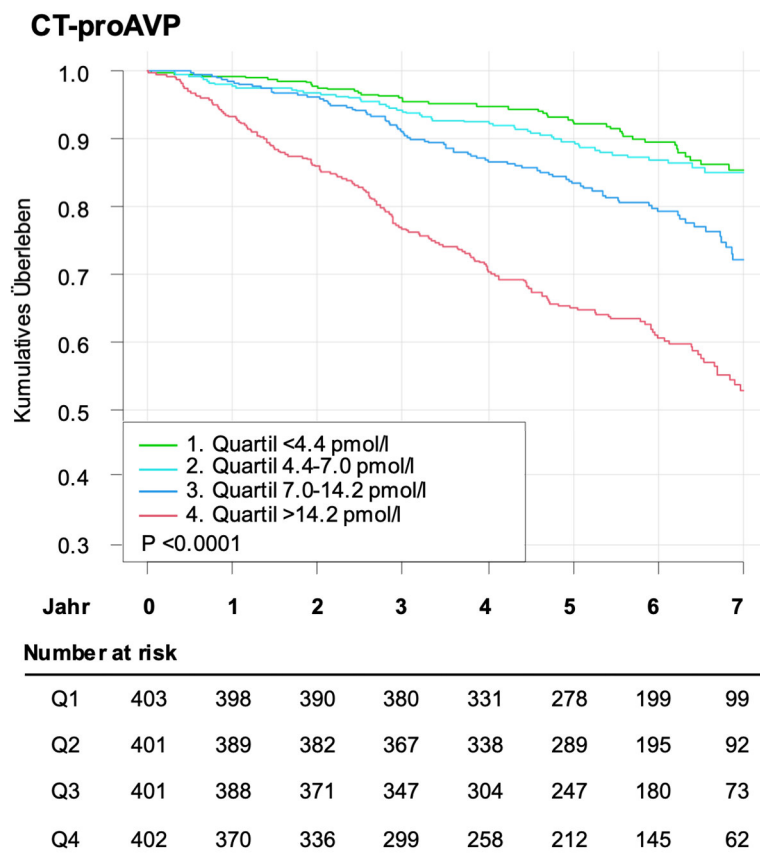


Abbildung 1: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben aufgeteilt nach Quartilen von CT-proAVP. Medianes Follow-up 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

Zwischen den Quartilen von CT-pro AVP (Q1 <4.4pmol/l, 403 Teilnehmer; Q2 4,4-7,0 pmol/l, 401 Teilnehmer; Q3 7,0-14,2 pmol/l, 402 Teilnehmer, Q4 >14,2 pmol/l) zeigte sich eine deutliche Separation zwischen dem zweiten, dritten und vierten Quartil ab dem dritten Jahr des *Follow-Up*. In den ersten Nachbeobachtungsjahren, sowie zwischen dem ersten und dem zweiten Quartil zeigte sich ein zum Teil paralleler, teils überlappender Verlauf der Diagramme. (siehe **Abbildung 1**)

MR-proADM

Abbildung 2: Überleben nach Quartilen von MR-proADM

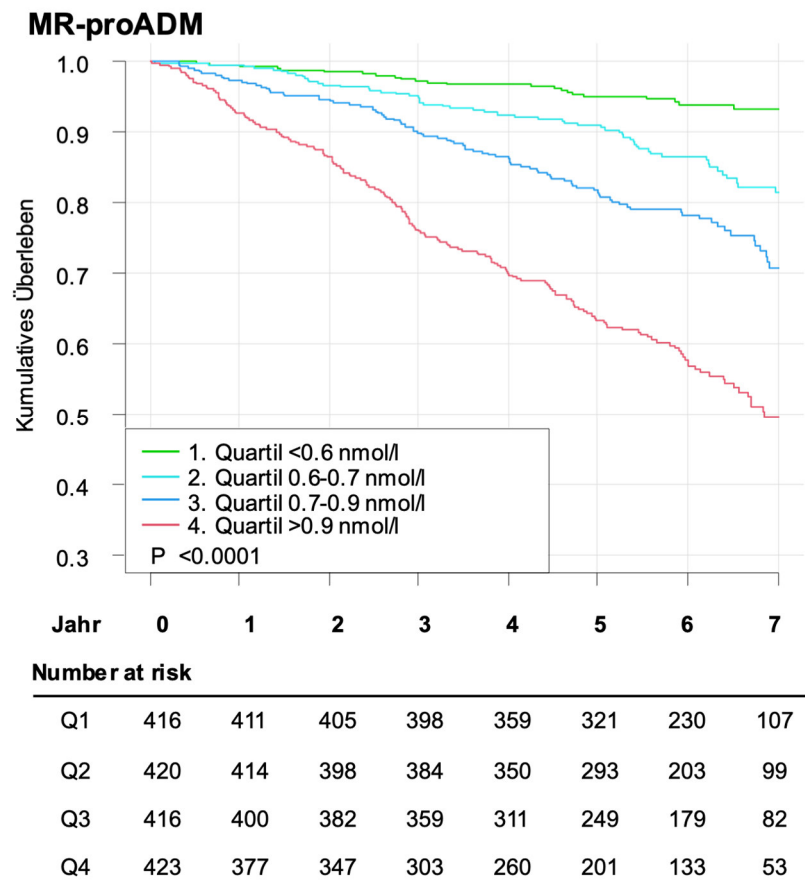


Abbildung 2: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben aufgeteilt nach Quartilen von MR-proADM. Medianes Follow-up 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

Nach Quartilen von MR-proADM (Q1 <0,6 mmol/l, 416 Teilnehmer; Q2 0,6-0,7 nmol/l, 420 Teilnehmer; Q3 0,7-0,9 nmol/l, 416 Teilnehmer, Q4 > 0,9 nmol/l, 423 Teilnehmer) zeigte sich

nach einem Jahr eine Separation der Diagramme des dritten und vierten sowie nach zwei Jahren zusätzlich die Separation des ersten und zweiten Quartils. *P for trend* deutete einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Quartilen an. (**siehe Abbildung 2**) Im Vergleich mit den deskriptiven Daten für CT-proAVP war die Sterblichkeit im ersten Quartil geringer und in den anderen Quartilen höher. Im Vergleich mit den Kaplan-Meier-Kurven von MR-proANP und NT-proBNP zeigten sich vergleichbare Mortalitätsraten zwischen den Quartilen.

MR-proANP

In der deskriptiven Analyse in den Quartilen von MR-proANP resultierte ein ähnlicher Verlauf der ersten drei Quartile (Q1 <88,1 pmol/l, 415 Teilnehmer; Q2 88,1 - 139,9 pmol/l, 415 Teilnehmer; Q3 139,9 – 212,9 pmol/l, 414 Teilnehmer) bis ins dritte Follow-up Jahr. Hiernach separierten sich die Diagramme, wobei sich für die ersten beiden Quartile ein teils paralleler Verlauf zeigte, während die Sterblichkeit im dritten Quartil nach dem 3. Jahr deutlich zunahm. (**vergleiche Abbildung 3**)

NT-proBNP

Im Vergleich mit MR-proANP zeigte sich für NT-proBNP (Q1 <171,0 pg/ml, 429 Teilnehmer; Q2 171,0-373,0 pg/ml, 428 Teilnehmer; Q3 373,0-983,7 pg/ml, 428 Teilnehmer, Q4 >983,7 pg/ml, 428 Teilnehmer) eine Separation zwischen dem zweiten und dem dritten Quartil bereits nach dem ersten Jahr und größeren Unterschieden zwischen den ersten beiden Quartilen im *Follow-up*. Im Vergleich mit CT-proAVP zeigten sich insbesondere Unterschiede im ersten und zweiten Quartil. Hier waren größere Unterschiede in der Überlebensrate zu bemessen. Vergleicht man MR-proADM mit NT-proBNP, zeigte sich eine ähnliche Überlebensrate am Ende des Nachverfolgungszeitraums in allen Quartilen. Sehr ähnlich war, dass sich die Überlebensraten in den ersten beiden Quartilen in den ersten Jahren überschneiden und sich erst im Verlauf des dritten Jahres der Nachbeobachtung separierten. Die Überlebenskurven im vierten Quartil waren vergleichbar zwischen allen untersuchten Biomarkern und dem Referenzstandard NT-pro BNP (CT-proAVP 15,4%, MR-proADM 12,5%, MR-proANP 14,6% und NT-proBNP 14,2%). Entsprechende graphische Darstellung wurde in **Abbildung 3** zusammengefasst.

Abbildung 3: Überleben nach Quartilen von MR-proANP und NT-proBNP

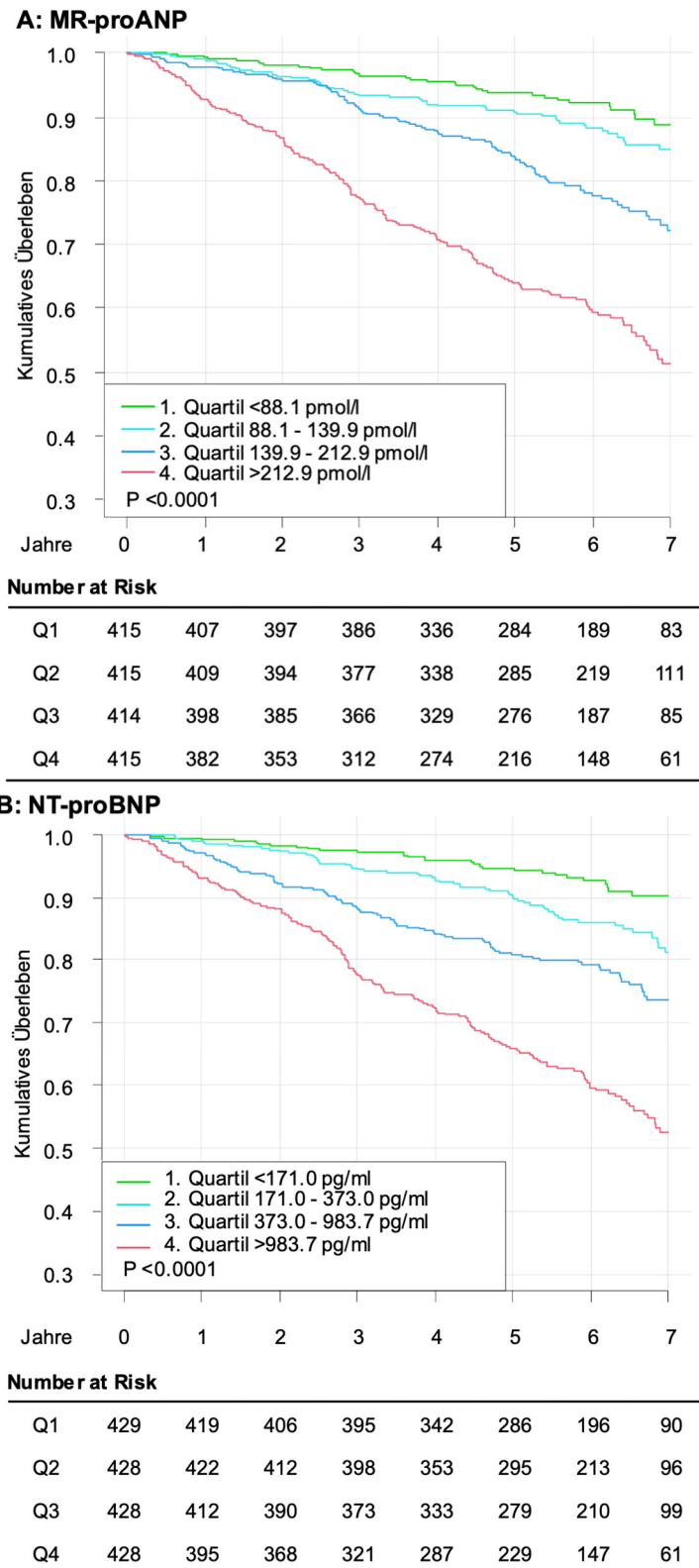


Abbildung 3: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker MR-proANP (Panel A) und NT-proBNP (Panel B). Medianes *Follow-up* 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

In zweitem Schritt erfolgte eine analytische Testung der prädiktiven Eigenschaften der Biomarker. In separaten Cox-Regressionsmodellen zur Vorhersage der Gesamtmortalität (errechnete *Hazard ratio* für eine logarithmierte Standardabweichung des Biomarkers - HR_{SD}) adjustiert für Alter und Geschlecht, zeigten sich im Vergleich mit dem Goldstandard NT-proBNP geringere Schätzer für die neuen humoralen Biomarker. MR-proANP (HR_{SD} 2,066 [CI 95% 1,829; 2,335], $p < 0,0001$) zeigte von diesen die höchsten Schätzer, gefolgt von MR-proADM (HR_{SD} 1,901 [CI 95% 1,750; 2,064], $p < 0,0001$). Die geringsten Schätzer resultierten für log(CT-proAVP) (HR_{SD} 1,731 [CI 95% 1,581; 1,894], $p < 0,0001$). Im Vergleich hierzu zeigte NT-proBNP eine *Hazard ratio* pro Standardabweichung von 2,122 ([CI 95% 1,877; 2,399], $p = 0,00021$). Die Tendenz der Schätzer blieb auch nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Herzinsuffizienzmedikation. Ein Vergleich wurde in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Tabelle 6: Prädiktion der Mortalität durch humorale Biomarker

	Adjustierung: Alter, Geschlecht		Adjustierung: Alter, Geschlecht CVRF, Medikation, Begleiterkrankungen	
	Hazard Ratio [95%CI]	p	Hazard Ratio [95%CI]	p
log (CT-proAVP) [SD]	1,731 [1,581; 1,894]	<0,0001	1,680 [1,521; 1,885]	<0,0001
log (MR-proADM) [SD]	1,901 [1,750; 2,064]	<0,0001	1,886 [1,714; 2,075]	<0,0001
log (MR-proANP) [SD]	2,066 [1,829; 2,335]	<0,0001	1,979 [1,743; 2,248]	<0,0001
log (NT-proBNP) [SD]	2,122 [1,877; 2,399]	0,00021	2,007 [1,766; 2,282]	<0,0001

Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, die Mortalität als abhängige Variable gerechnet. CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren hier: Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, Rauchen. Begleiterkrankungen: Z.n. Myokardinfarkt, Schlaganfall, ven. Thrombembolie, KHK, pAVK, COPD, Vorhofflimmern, chronische Nieren, oder Lebererkrankung, Tumorerkrankung. Medikation: ATC-Gruppen 03, 07, 08, 09.

Vorhersage des kardialen und nichtkardialen Todes

Separate Cox-Regressionsmodelle zur Prädiktion des kardialen Todes für die einzelnen Biomarker in *Stage C/D* nach *Universal Definition of HF* mit Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigten statistische Signifikanz für jeden der drei neuen Biomarker. Die höchsten Schätzer resultierten, analog der Untersuchungen der Gesamtmortalität, für die Erhöhung von MR-proANP (HR_{SD} 2,684 [CI 95% 2,180; 3,304], $p < 0,0001$). MR-proADM (HR_{SD} 1,888 [CI 95% 1,663; 2,144], $p < 0,001$) und CT-proAVP (HR_{SD} 1,733 [CI 95% 1,508; 1,991], $p < 0,0001$) zeigten geringere Schätzer in der Vorhersage des kardialen Todes. Im Vergleich mit NT-proBNP (HR_{SD} 2,926 [CI 95% 2,387; 3,588], $p < 0,0001$) war die Vorhersage aller untersuchten Biomarker geringer.

In der Prädiktion des nichtkardialen Todes resultierten im Kontrast zu bisherigen Analysen hingegen die höchsten Schätzer für MR-proADM (HR_{SD} 1,942 [CI 95% 1,723; 2,188], $p < 0,0001$). Für CT-proAVP (HR_{SD} 1,700 [CI 95% 1,490; 1,939], $p < 0,0001$) wurden die geringsten Werte errechnet. Die beiden natriuretischen Peptiden zeigten nahezu identische Schätzer für den nichtkardialen Tod (NT-proBNP: HR_{SD} 1,796 [CI 95% 1,503; 2,147], $p < 0,0001$; MR-proANP: HR_{SD} 1,811 [CI 95% 1,511; 2,171], $p < 0,0001$).

Vorhersage einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Für die Verschlechterung der Herzinsuffizienz, ein kombinierter Endpunkt aus kardialen Tod und Hospitalisierung wurden separate Grafiken mit kumulierter Inzidenz aufgetragen und Gray's Test zum Test auf Unterschiede zwischen den Inzidenzkurven angegeben. Insgesamt wurden im *Follow-up* 499 Events registriert. Bei allen untersuchten Biomarkern zeigte sich eine deutliche Separation im vierten Quartil mit Inzidenzen zwischen 50% und 60% nach 6 Jahren. Hierbei waren schon im ersten Jahr des *Follow-up* Unterschiede zu den ersten Quartilen auszumachen. Die Kurvenverläufe in den ersten drei Quartilen zeigten bei allen untersuchten Biomarkern im ersten Jahr einen ähnlichen Verlauf. Hiernach zeigte sich ein separater Verlauf der Inzidenzkurven mit Ausnahme für MR-proANP, wo ein paralleler Verlauf des 2. und 3. Quartils bis in das 3. Jahr des *Follow-up* zu verzeichnen war. (siehe **Abbildung 4** und **Abbildung 5**)

Abbildung 4: Inzidenz der Verschlechterung der HI nach Quartilen vaskulärer Biomarker

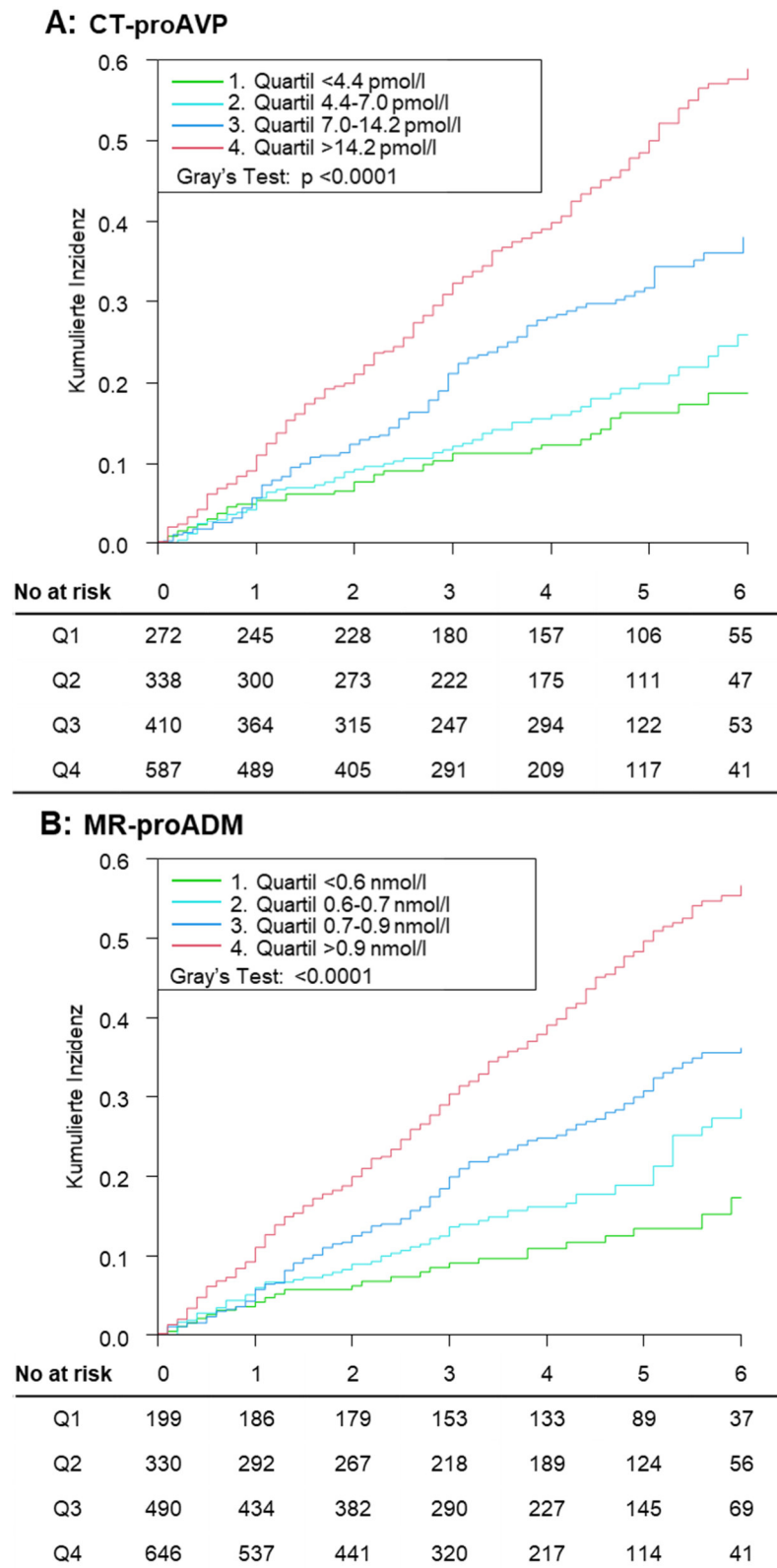
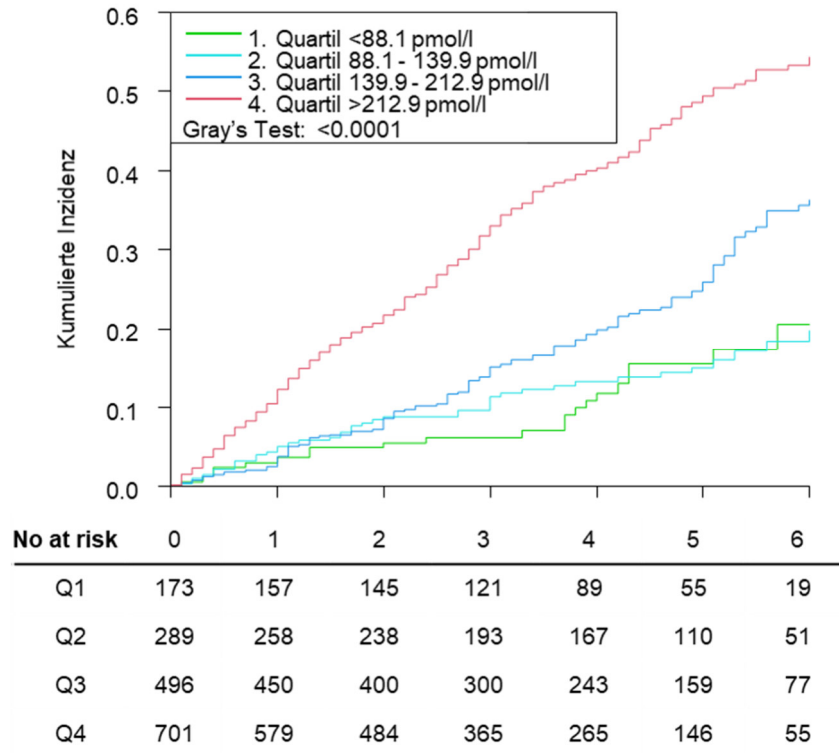


Abbildung 4: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 3,51 Jahre (IQR: 2,02; 5,01 Jahre).

Abbildung 5: Inzidenz der Verschlechterung der HI nach Quartilen natriuretischer Peptide

A: MR-proANP



B: NT-proBNP

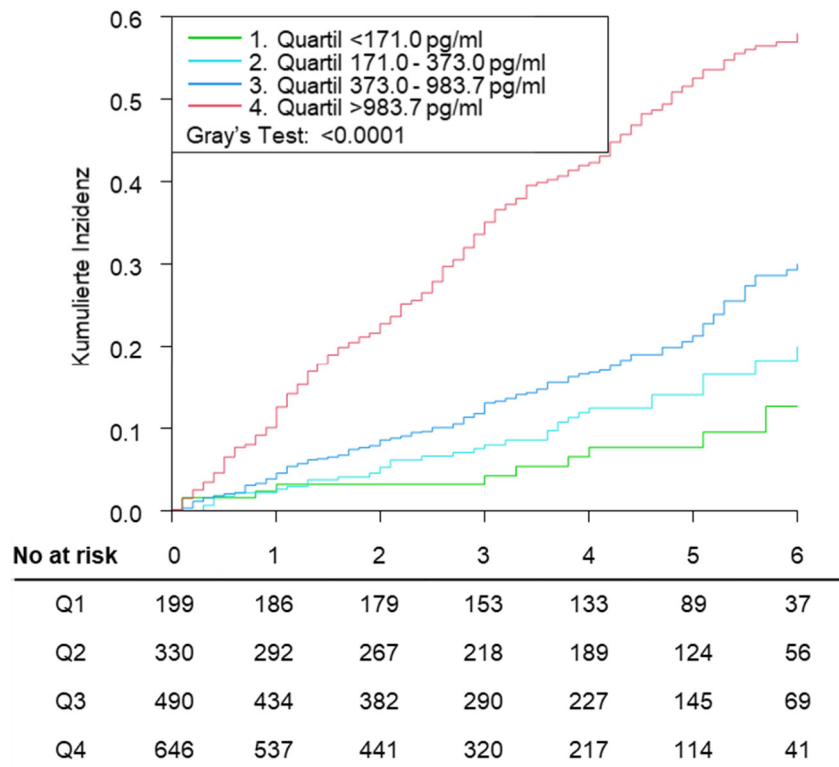


Abbildung 5: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 3,51 Jahre (IQR: 2,02; 5,01 Jahre).

Zur Mortalitätsanalyse analoge separate Cox-Regressionsmodelle wurden für Standardabweichungen der logarithmierten Biomarker gerechnet. Adjustiert für Alter und Geschlecht zeigte die erhöhte Konzentration von MR-proANP die höchste *Hazard ratio* (HR_{SD} 2,000 [CI 95% 1,808; 2,241], $p < 0,0001$). MR-proADM und CT-proAVP hatten vergleichbare, deutlich geringere Schätzer (log(CT-proAVP): HR_{SD} 1,526 [CI 95% 1,411; 1,650], $p < 0,0001$; log(MR-proADM): HR_{SD} 1,540 [CI 95% 1,407; 1,705], $p < 0,0001$). Im Vergleich mit den neuen Biomarkern zeigte NT-proBNP eine bessere Vorhersage des klinischen Endpunkts (HR_{SD} 2,126 [CI 95% 1,916; 2,359], $p < 0,0001$). Auch nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Herzinsuffizienzmedikation zeigten sich vergleichbare Schätzer. (siehe **Tabelle 7**)

Tabelle 7: Prädiktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch humorale Biomarker

	Adjustierung: Alter, Geschlecht		Adjustierung: Alter, Geschlecht CVRF, Medikation, Begleiterkrankungen	
	Hazard Ratio [95%CI]	p	Hazard Ratio [95%CI]	p
log (CT-proAVP) [SD]	1,516 [1,403; 1,638]	<0,0001	1,485 [1,359; 1,623]	<0,0001
log (MR-proADM) [SD]	1,531 [1,411; 1,660]	<0,0001	1,535 [1,395; 1,691]	<0,0001
log (MR-proANP) [SD]	1,990 [1,800; 2,201]	<0,0001	1,998 [1,794; 2,226]	<0,0001
log (NT-proBNP) [SD]	2,160 [1,912; 2,351]	<0,0001	2,125 [1,905; 2,372]	<0,0001

Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, die Mortalität als abhängige Variable gerechnet. CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren hier: Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, Rauchen. Begleiterkrankungen: Z.n. Myokardinfarkt, Schlaganfall, ven. Thrombembolie, KHK, pAVK, COPD, Vorhofflimmern, chronische Nieren- oder Lebererkrankung, Tumorerkrankung. Medikation: ATC-Gruppen 03, 07, 08, 09.

In der weiteren Differenzierung zeigte sich, dass die Überlegenheit der natriuretischen Peptiden nicht nur in der Vorhersage des kardialen Todes als ein Teil des Composite-Endpunkts

„Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ bestand (Vergleiche Kapitel 4.6.2), sondern auch höhere Schätzer für die Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz errechnet wurde. Siehe **Tabelle 9 des Anhangs**.

4.7 Outcome-Analyse stratifiziert nach Herzinsuffizienz-Phänotypen

Mortalität

In den folgenden Analysen wurden die Studienendpunkte in den verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz verglichen. In der Gruppe der HFpEF-Patienten (n=720) traten im *Follow-up*-Zeitraum 129 Todesfälle, bei den HFmrEF-Patienten (n=396) 85 Todesfälle und bei den HFrEF-Patienten (n=338) 137 Todesfälle auf. Von den während des *Follow-Up* registrierten Todesfällen waren bei den HFrEF-Patienten 54 (39,4%), bei den HFmrEF-Patienten 40 (47,1%) und bei den HFpEF-Patienten 66 (48,2%) Todesfälle nicht kardialer Genese.

HFpEF:

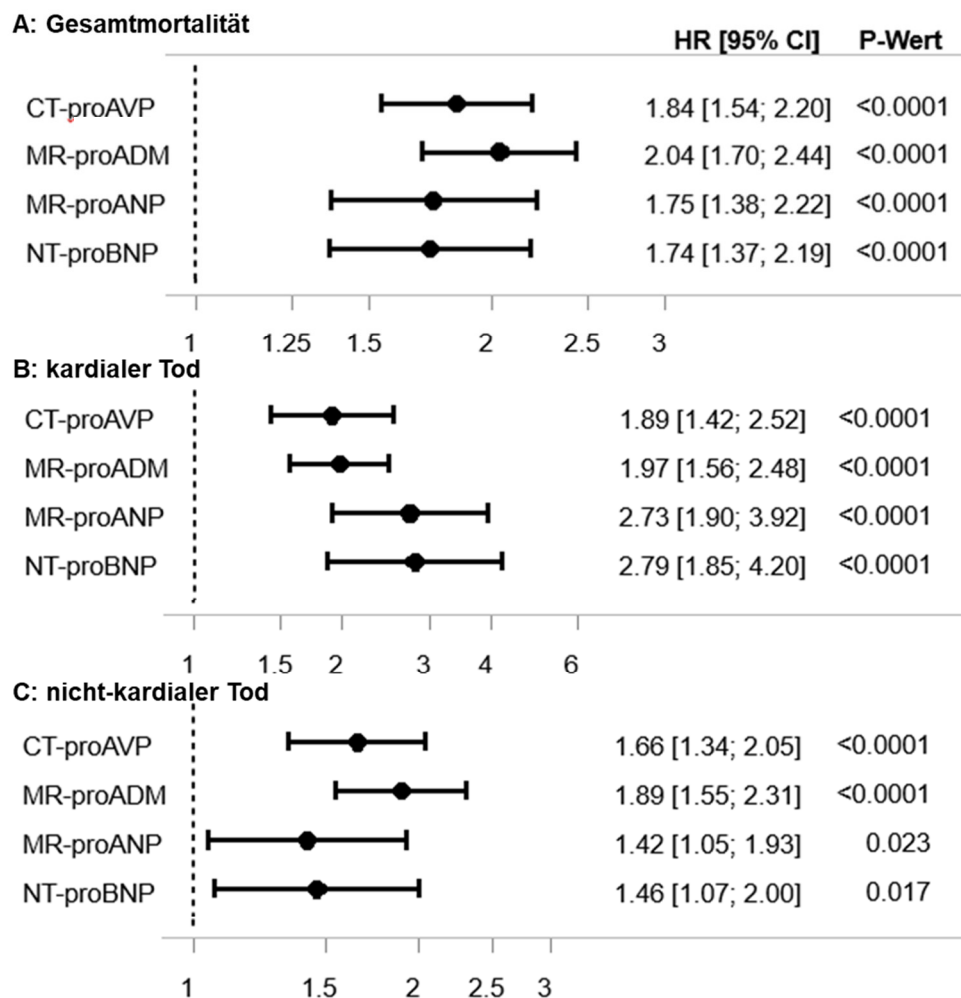
Die Mortalität nach Quartilen der Biomarker wurde in separaten Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Hier zeigte sich insbesondere für die Quartile von MR-proADM eine konsequente Separation zwischen den Inzidenzkurven. Bei den anderen untersuchten Biomarkern waren allenfalls geringe Unterschiede zwischen dem ersten und dem zweiten Quartil zu bemerken. Im vierten Quartil von MR-proADM und CT-proAVP war das Gesamtüberleben am Ende des Untersuchungszeitraums (5,79 Jahre IQR: 4,11; 6,72 Jahre) <60%, während es im vierten Quartil von MR-proANP und NT-proBNP >60% war. Statistische Signifikanz ergab sich für die Unterschiede zwischen allen Quartilen der Biomarker. (**Siehe Anhangsabbildung 1**)

In nachfolgender Cox-Regressionsanalyse, analog adjustiert zu den bisherigen Modellen, zeigten sich die höchsten Schätzer für log(MR-proADM) (HR_{SD} 2,04 [CI 95% 1,70; 2,20], $p < 0,0001$). Für log(CT-proAVP) (HR_{SD} 1,84 [CI 95% 1,54; 2,20], $p < 0,0001$) resultierten zudem höhere Schätzer als für die natriuretischen Peptide (log(MR-proANP): HR_{SD} 1,75 [CI 95% 1,38; 2,22], $p < 0,0001$; log(NT-proBNP): HR_{SD} 1,74 [CI 95% 1,37; 2,19], $p < 0,0001$).

Unterteilt nach kardialem und nicht-kardialem Tod zeigte sich bei den HFpEF-Patienten, dass MR-proANP sowie der Goldstandard NT-proBNP höhere Schätzer für kardiale Todesursachen hatten als CT-proAVP und MR-proADM (log(NT-proBNP): HR_{SD} 2,79 [CI 95% 1,85; 4,20], $p < 0,0001$; log(MR-proANP): HR_{SD} 2,73 [CI 95% 1,90; 3,92], $p < 0,0001$; log(MR-proADM): HR_{SD}

1,97 [CI 95% 1,56; 2,48], $p < 0,0001$; log(CT-proAVP): HR_{SD} 1,89 [CI 95% 1,42; 2,52], $p < 0,0001$). Hingegen in der Prädiktion der nicht-kardialen Todesursachen war insbesondere MR-proADM den anderen Biomarkern überlegen (log(NT-proBNP: HR_{SD} 1,46 [CI 95% 1,07; 2,00], $p = 0,017$; log(MR-proANP): HR_{SD} 1,42 [CI 95% 1,05; 1,93], $p = 0,023$; log(MR-proADM): HR_{SD} 1,89 [CI 95% 1,55; 2,31], $p < 0,0001$; log(CT-proAVP): HR_{SD} 1,66 [CI 95% 1,34; 2,05], $p < 0,0001$). Die Ergebnisse wurden in **Abbildung 6** zusammengefasst.

Abbildung 6: Vorhersage der Mortalität in HFpEF-Subkohorte durch humorale Biomarker



Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, die Mortalität als abhängige Variable gerechnet. Adjustiert für Alter und Geschlecht. HR: *Hazard ratio*, HFpEF: *Heart failure with preserved ejection fraction*. Panel A: Gesamtmortalität; Panel B: kardialer Tod; Panel C: nicht-kardialer Tod.

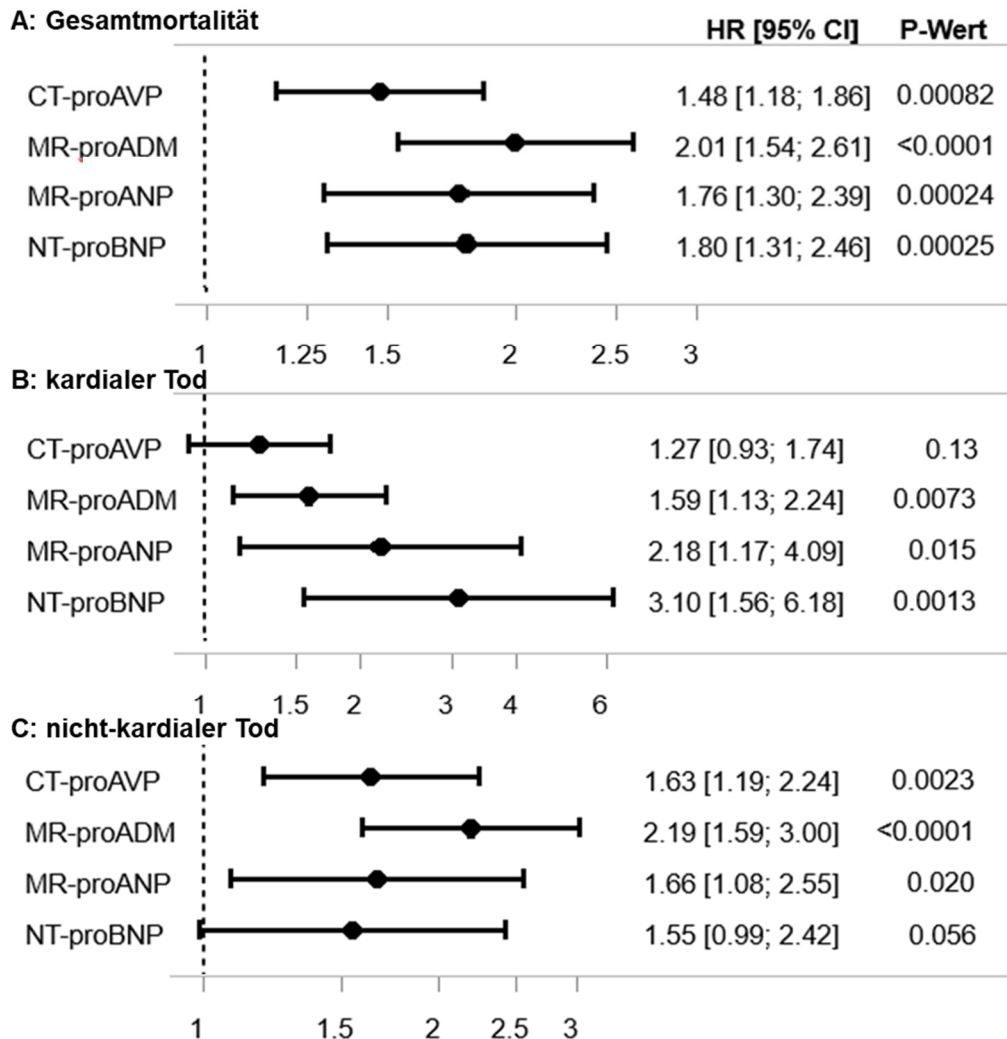
HFmrEF

Analog zu den HFpEF-Patienten wurden für die Quartile der untersuchten Biomarker im Kollektiv der HFmrEF-Patienten Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben kalkuliert. Eine konsequente Separation zwischen den Inzidenzkurven, insbesondere das zweite und das dritte Quartil betreffend resultierte nur für MR-proADM. Zwischen dem ersten und dem zweiten, sowie zwischen dem dritten und dem vierten Quartil waren bei allen Biomarkern Differenzen zu ersehen. Das Gesamtüberleben war im vierten Quartil mit < 60% bei MR-proADM und MR-proANP am geringsten, während im vierten Quartil von CT-proAVP und NT-proBNP zum Ende des Beobachtungszeitraums noch mehr als 60% der Teilnehmer lebten. **(Siehe Anhangsabbildung 2)**

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der Gesamtmortalität zeigten die höchsten Schätzer für eine erhöhte Konzentration von MR-proADM (HR_{SD} 2,01 [CI 95% 1,54; 2,61] $p < 0,0001$), während für $\log(CT\text{-proAVP})$ die geringsten Schätzer resultierten (HR_{SD} 1,48 [CI 95% 1,18; 1,86], $p = 0,0008$). MR-proANP lag zwischen CT-proAVP und MR-proADM und zeigte vergleichbare Ergebnisse mit NT-proBNP (MR-proANP: HR_{SD} 1,76 [CI 95% 1,30; 2,39], $p = 0,0002$; NT-proBNP: HR_{SD} 1,80 [CI 95% 1,31; 2,46], $p = 0,0003$).

Aufgeteilt nach kardialen und nicht kardialen Tod zeigte sich analog zur Analyse bei den HFpEF-Patienten, dass NT-proBNP als Goldstandard eine den anderen Biomarkern überlegene Vorhersage des kardialen Todes hatte (HR_{SD} 3,10 [CI 95% 1,56; 6,18], $p = 0,0013$). MR-proANP (HR_{SD} 2,18 [CI 95% 1,17; 4,09], $p = 0,015$) bot eine bessere Vorhersage als MR-proADM und CT-proAVP, wobei Letzteres nicht einmal statistische Signifikanz erreichte (MR-proADM): HR_{SD} 1,59 [CI 95% 1,13; 2,12], $p = 0,0073$; CT-proAVP: HR_{SD} 1,27 [CI 95% 0,93; 1,74], $p = 0,13$). In der Vorhersage nicht kardialer Todesursachen zeigten sich die höchsten Schätzer bei MR-proADM (HR_{SD} 2,19 [CI 95% 1,59; 3,00], $p < 0,0001$). MR-proANP (HR_{SD} 1,66 [CI 95% 1,08; 2,55], $p = 0,020$) und CT-proAVP (HR_{SD} 1,63 [CI 95% 1,19; 2,24], $p = 0,0023$) hatten vergleichbare, geringere Vorhersagekraft. Der Goldstandard NT-proBNP zeigte eine schlechtere Vorhersage an der Grenze der statistischen Signifikanz (NT-proBNP: HR_{SD} 1,55 [CI 95% 0,99; 2,42], $p = 0,056$). Die Ergebnisse der Cox-Regressionsmodelle wurden in **Abbildung 7** zusammengefasst.

Abbildung 7: Vorhersage der Mortalität in HFmrEF-Subkohorte durch humorale Biomarker



Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, der kardiale Tod als abhängige Variable gerechnet. Adjustiert für Alter und Geschlecht. HR: *Hazard ratio*, HFmrEF: *Heart failure with mildly reduced ejection fraction*, Panel A: Gesamtmortalität; Panel B: kardialer Tod; Panel C: nicht-kardialer Tod.

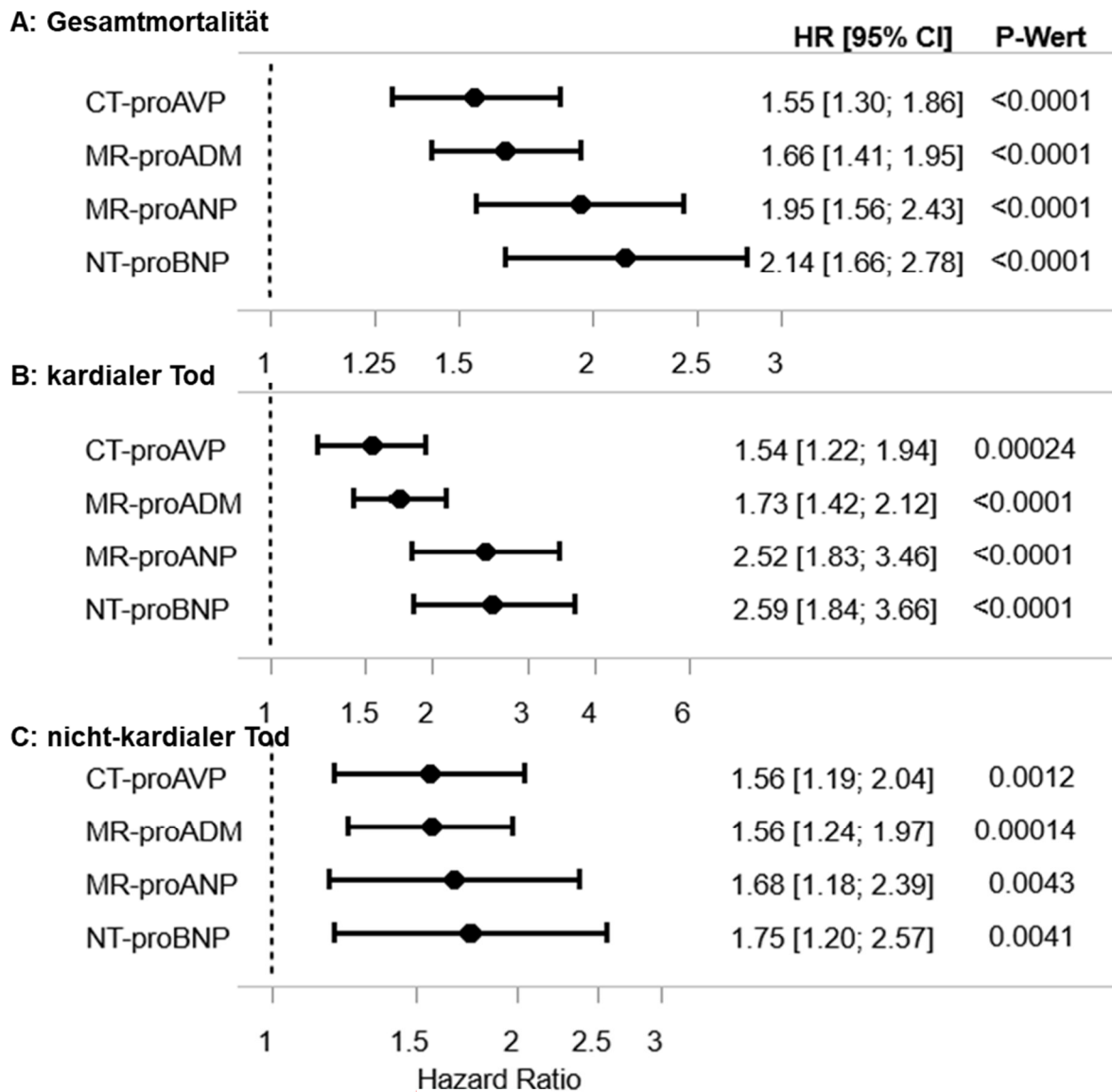
HF_rEF

Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen in der Kohorte der HF_rEF-Patienten zeigte vergleichbare Kurven für die vier untersuchten Biomarker. Das vierte Quartil separierte sich bereits nach kurzem Nachbeobachtungszeitraum vom dritten Quartil. Am Ende des *Follow-up*-Zeitraums waren nur noch <40% der Patienten in den höchsten Quartilen der Biomarker am Leben. Im Vergleich mit den anderen untersuchten Markern war das Überleben im vierten Quartil von CT-proAVP höher. Die deutlichste Separation zwischen dem ersten und dem zweiten Quartil errechnete sich für MR-proANP, in dem im ersten Quartil die geringste

Sterblichkeit zu sehen war. Hier waren zuletzt >80% der Teilnehmer noch am Leben, wobei das Überleben im ersten Quartil der anderen Biomarker zwischen 70% und 80% lag. Die Überlebenskurven des zweiten und dritten Quartils verliefen bei allen Biomarkern mehr oder weniger parallel. Im Vergleich mit den deskriptiven Überlebenszeitanalysen in der HFpEF und der HFmrEF-Subkohorte war in der Kohorte der HFrEF-Patienten eine insgesamt höhere Sterblichkeit und insbesondere im vierten Quartil eine bereits im ersten Jahr hohe Mortalität zu verzeichnen. (**Siehe Anhangsabbildung 3** und vergleiche **Anhangsabbildung 1 und 2**)

Resultate der Cox-Regressionsmodelle für die drei neuen Biomarker zeigten sowohl bei der Gesamt-Mortalität als auch in der Prädiktion des kardialen und des nicht-kardialen Todes die höchsten Schätzer für das natriuretische Peptid MR-proANP (Gesamt: HR_{SD} 1,95 [CI 95% 1,56; 2,43], $p < 0,0001$; kardialer Tod: HR_{SD} 2,52 [CI 95% 1,83; 3,46], $p < 0,0001$; nicht-kardialer Tod: HR_{SD} 1,68 [CI 95% 1,18; 2,39], $p = 0,0043$). Die Vorhersage des Versterbens in der HFrEF-Subkohorte war durch MR-proADM (Gesamt: HR_{SD} 1,66 [CI 95% 1,41; 1,95], $p < 0,0001$; kardialer Tod: HR_{SD} 1,73 [CI 95% 1,42; 2,12], $p < 0,0001$; nicht-kardialer Tod: HR_{SD} 1,56 [CI 95% 1,24; 1,97], $p = 0,0001$). Und CT-proAVP (Gesamt: HR_{SD} 2,14 [CI 95% 1,66; 2,78], $p < 0,0001$; kardialer Tod: HR_{SD} 1,54 [CI 95% 1,22; 1,94], $p = 0,0002$; nicht-kardialer Tod: HR_{SD} 1,56 [CI 95% 1,19; 2,04], $p = 0,0012$) vergleichsweise schlechter möglich. Im Vergleich mit den Resultaten in der HFmrEF und HFpEF-Subkohorte ist im Besonderen auffällig, dass die Vorhersage nicht kardialer Todesfälle durch MR-proANP besser funktionierte als durch MR-proADM. Im Vergleich mit dem Goldstandard NT-proBNP zeigten sich jedoch auch für MR-proANP geringere Schätzer (Gesamt: HR_{SD} 2,14 [CI 95% 1,66; 2,78], $p < 0,0001$; kardialer Tod: HR_{SD} 2,59 [CI 95% 1,84; 3,66], $p < 0,0001$; nicht-kardialer Tod: HR_{SD} 1,75 [CI 95% 1,20; 2,57], $p = 0,0041$). Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen in der HFrEF-Subkohorte wurden in **Abbildung 8** zusammengefasst.

Abbildung 8: Vorhersage der Mortalität durch humorale Biomarker in HFrEF



Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, der nicht kardiale Tod als abhängige Variable gerechnet. Adjustiert für Alter und Geschlecht. HR: *Hazard ratio*. HFrEF: *Heart failure with reduced ejection fraction*. Panel A: Gesamtmortalität; Panel B: kardialer Tod; Panel C: nicht-kardialer Tod.

Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Analog zur Mortalitätsanalyse wurde auch der kombinierte Endpunkt „Verschlechterung einer Herzinsuffizienz“ in den verschiedenen Phänotypen untersucht. Auch hier erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse mittels kumulativer Inzidenz-Plots und in zweitem Schritt eine Untersuchung in separaten Cox-Regressionsmodellen, adjustiert für Alter und Geschlecht.

HFpEF

In deskriptiver statistischer Auswertung wurden Kumulative Inzidenz-Plots für die einzelnen Biomarker für den Komposit-Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz gerechnet. Hier zeigte sich in der HFpEF-Kohorte, dass Studienteilnehmer im vierten Quartil vermehrt von Verschlechterungen betroffen waren als in den ersten drei Quartilen. Hier zeigte sich keine relevante Separation zwischen den Inzidenzkurven. (Siehe Anhangsabbildung 4)

Die Cox-Regressionen ergaben die höchste *Hazard ratio* für die Erhöhung von MR-proANP um eine Standardabweichung (HR_{SD} 2,18 [CI 95% 1,73; 2,76], $p < 0,0001$). Für MR-proADM und CT-proAVP resultierten geringere Schätzer (MR-proADM: HR_{SD} 1,75 [CI 95% 1,47; 2,07], $p < 0,0001$; CT-proAVP: HR_{SD} 1,59 [CI 95% 1,35; 1,87], $p < 0,0001$). Die Vorhersage durch MR-proANP war hierbei vergleichbar mit der von NT-proBNP (HR_{SD} 2,17 [CI 95% 1,71; 2,76], $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Cox-Regressionen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz in HFpEF wurden in **Abbildung 9** zusammengefasst.

Ein ähnliches Bild wie in der Vorhersage einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz zeigte sich auch in der Vorhersage der Hospitalisierung. Für NT-proBNP und MR-proANP resultierten höhere Schätzer (log(MR-proANP): HR_{SD} 2,21 [CI 95% 1,68; 2,91], $p < 0,0001$; log(NT-proBNP): HR_{SD} 2,29 [CI 95% 1,74; 3,00], $p < 0,0001$) als für MR-proADM und CT-proAVP. (Ergebnisse siehe **Anhangs-Tabelle 11**).

HFmrEF

In den kumulativen Inzidenz-Plots, die in der HFmrEF-Kohorte gerechnet wurden, zeigte sich lediglich für MR-proADM und für NT-proBNP ein Unterschied zwischen dem dritten und dem vierten Quartil, während bei MR-proANP und CT-proAVP zwischen dem vierten und dem dritten Quartil nahezu parallele Inzidenzkurven bestanden. (Siehe Anhangsabbildung 5)

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen zeigte der Goldstandard NT-proBNP die höchsten Schätzer (HR_{SD} 1,68 [CI 95% 1,33; 2,13], $p < 0,0001$). Die Erhöhung um eine

Standardabweichung von log(MR-proANP) (HR_{SD} 1,50 [CI 95% 1,21; 1,87], $p=0,0003$) und log(MR-proADM) (HR_{SD} 1,37 [CI 95% 1,11; 1,69], $p=0,0029$) hatte geringere Schätzer, jedoch noch höhere als log(CT-proAVP) (HR_{SD} 1,21 [CI 95% 1,01; 1,45], $p=0,041$). (Ergebnisse Cox-Regressionen siehe **Abbildung 9**)

In der Vorhersage der HF-Hospitalisierung zeigte sich ein differentes Bild. MR-proANP, CT-proAVP und MR-proADM zeigten vergleichbare Schätzer, wobei die beste Vorhersage mit MR-proANP gelang. Im Vergleich hierzu hatte NT-proBNP die höchsten Schätzer (HR_{SD} 1,88 [CI 95% 1,35; 2,63] $p<0,0001$). Dezierte Ergebnisse wurden in **Tabelle 11 des Anhangs** zusammengefasst.

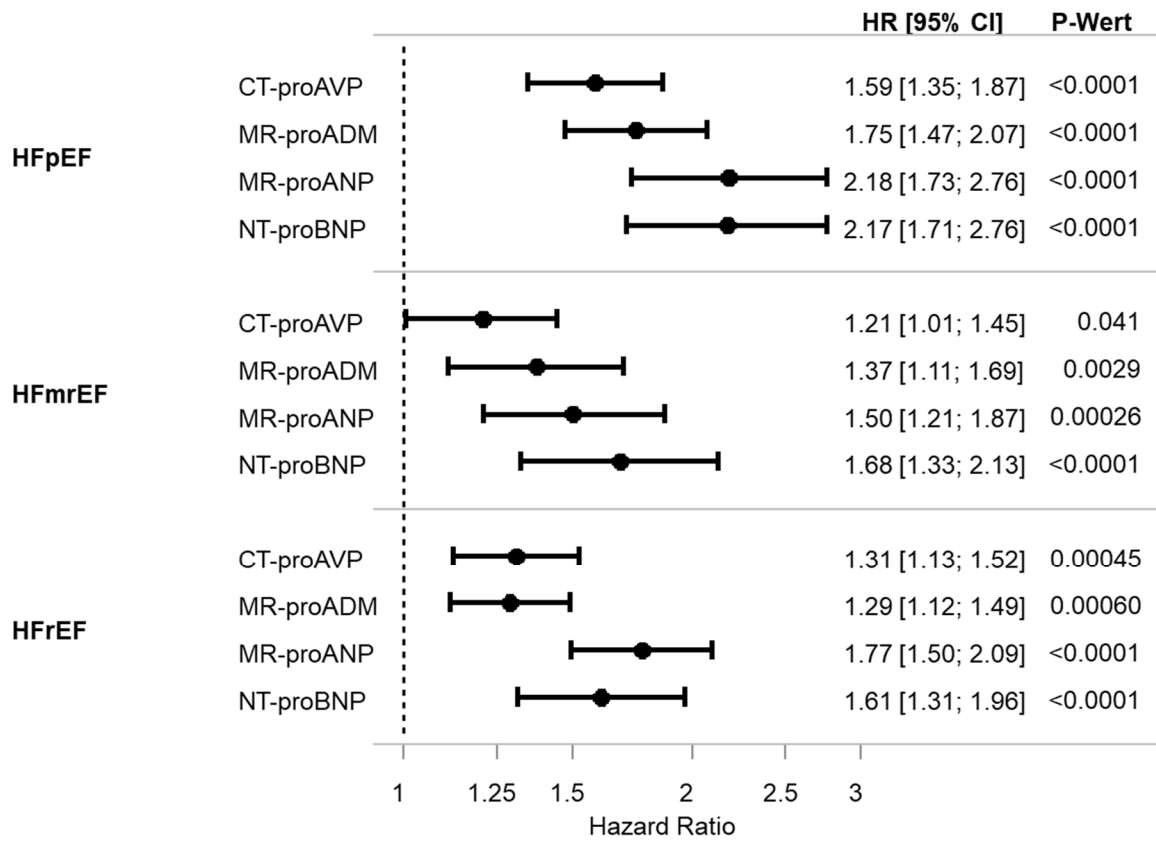
HFrEF

In der HFrEF-Kohorte zeigten sich in der Analyse der kumulativen Inzidenz-Plots einzig für NT-proBNP und MR-proANP Unterschiede zwischen den Kurven. Insbesondere bei NT-proBNP resultierte eine deutliche Diskrepanz zwischen dem dritten (Inzidenz ca. 30%) und dem vierten Quartil (Inzidenz ca. 70%). Die Separation zwischen dem dritten und den ersten beiden Quartilen war hingegen bei MR-proANP deutlicher. (Siehe **Anhangsabbildung 6**)

In der Cox-Regressionsanalyse zeigten sich die geringsten Schätzer für log(MR-proADM) (HR_{SD} 1,29 [CI 95% 1,12; 1,49], $p=0,0006$) und log(CT-proAVP) (HR_{SD} 1,31 [CI 95% 1,13; 1,52], $p=0,0005$). Für MR-proANP resultierte in der HFrEF-Kohorte eine höhere *Hazard ratio* (HR_{SD} 1,77 [CI 95% 1,50; 2,09], $p<0,0001$) als für den Goldstandard NT-proBNP (HR_{SD} 1,61 [CI 95% 1,31; 1,96], $p<0,0001$), der jedoch eine bessere Vorhersage als CT-proAVP und MR-proADM lieferte. (Ergebnisse Cox-Regressionen, siehe **Abbildung 9**)

Anders als in der Vorhersage der Verschlechterung der Herzinsuffizienz als Composite-Endpunkt und im Kontrast zu den Ergebnissen in den anderen Phänotypen zeigten sich keine größeren Unterschiede in den Schätzern der Biomarker für die HI-Hospitalisierung. Die höchsten Schätzer resultierten für MR-proANP. (siehe **Tabelle 11 des Anhangs**).

Abbildung 9: Vorhersage der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch humorale Biomarker nach Herzinsuffizienz Phänotypen



Ergebnisse separater Cox-Regressionsmodelle. Hormonelle Biomarker wurden logarithmiert und per Standardabweichung als unabhängige, die Verschlechterung der Herzinsuffizienz als abhängige Variable gerechnet. Adjustiert für Alter und Geschlecht. HR: *Hazard ratio*, HFpEF: *Heart failure with preserved ejection fraction*, HFmrEF: *Heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFrEF: *Heart failure with reduced ejection fraction*

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie ließen sich in zwei Abschnitte gliedern. Im ersten Teil der Studie wurden im Querschnitt des Analysekollektivs Zusammenhänge zwischen der Konzentration der untersuchten Biomarker mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, häufigen Komorbiditäten sowie apparativen Markern der kardialen und vaskulären Struktur und Funktion untersucht. Hierbei wurde neben CT-proAVP, MR-proADM und MR-proANP auch der zum Vergleich herangezogene Goldstandard NT-proBNP untersucht. Zum anderen wurde im Sinne einer klassischen *Outcome*-Analyse die Vorhersage klinisch relevanter Endpunkte untersucht und ebenso mit NT-proBNP verglichen. Beide Punkte sollen im Folgenden unter dem Gesichtspunkt des bisher Beschriebenen sowie der Implikationen der im ersten Teil herausgearbeiteten Determinanten auf die *Outcome*-Analyse diskutiert werden.

Hinsichtlich der Determinanten der Biomarker zeigte sich, dass MR-proANP, sowohl in der Korrelation mit klinischen und laborchemischen Parametern als auch mit den untersuchten Komorbiditäten, sich sehr ähnlich zu NT-proBNP verhielt. Im Gegensatz zu CT-proAVP und MR-proADM hingen diese eher mit kardialen Komorbiditäten wie Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung zusammen, während CT-proAVP und MR-proADM eher mit extrakardialen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und COPD zusammenhingen. Ein ähnliches Bild mit großem Überlappungsbereich von MR-proADM und CT-proAVP zeigte sich zudem in der Analyse des Zusammenhangs der entsprechenden Medikation mit den untersuchten Biomarkern, wobei MR-proADM überdies mit vielen weiteren Medikamenten zusammenhing. MR-proANP zeigte im Vergleich einen stärkeren Zusammenhang mit Herzinsuffizienztherapie und entsprechend große Schnittmengen mit NT-proBNP. Hinsichtlich des Zusammenhangs mit eingenommener Medikation wurde jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht zwischen einem Zusammenhang mit dem Medikament oder der Grunderkrankung, für die das entsprechende Medikament eingesetzt wurde, unterschieden. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sie nur für CT-proAVP, während alle untersuchten Biomarker vom Alter der Probanden abhängig waren.

In der Vorhersage der definierten Studienendpunkte zeigte sich, wie bereits im ersten Teil der Analyse, dass NT-proBNP und MR-proANP ähnliche Eigenschaften hatten. Im Gesamtkollektiv der Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz zeigten sich sowohl für die Prädiktion der Gesamtmortalität als auch für die der Verschlechterung der Herzinsuffizienz die höchsten Schätzer für NT-proBNP, wobei jedoch vorwiegend die Abschätzung des kardialen Todes besser funktionierte als über MR-proADM. Bei Unterscheidung zwischen Phänotypen der Herzinsuffizienz in der nachfolgenden Subgruppenanalyse zeigten sich

Unterschiede, indem MR-proADM und CT-proAVP die Mortalität in der HFpEF-Subkohorte besser vorhersagten als MR-proANP, während die Abschätzung via MR-proANP bei HFrEF-Probanden überlegen war. Hierbei zeigte sich in der Spezifikation hinsichtlich kardialer und nicht-kardialer Todesursachen, dass dies insbesondere durch die Vorhersage des nicht kardialen Tods bedingt war. Im Folgenden sollen die Ergebnisse in den Kontext der bisherigen Literatur eingeordnet werden.

5.2 Determinanten der Biomarker

CT-proAVP

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse zeigten, dass CT-proAVP mit verschiedenen demographischen, klinischen und medikamentösen Markern assoziiert war. Im untersuchten Kollektiv der MyoVasc-Studie konnte gezeigt werden, dass die Höhe der CT-proAVP-Spiegel unter anderem vom Alter und dem Geschlecht der untersuchten Studienteilnehmer abhing. Bei älteren Studienteilnehmern wurden höhere Spiegel gemessen, während Frauen im Mittel geringere Plasmaspiegel hatten. Dies war konkordant zu bisherigen Untersuchungsergebnissen. (98)

In vorliegender linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein konkordanter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von CT-proAVP und Übergewicht sowie mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, nicht jedoch mit arterieller Hypertension, Rauchen und dem Vorliegen einer Dyslipidämie. Der Zusammenhang von AVP mit Übergewicht wurde bereits vorbeschrieben und wurde auf Ko-Aktivierung von AVP mit CRH bei Adipositas assoziiertem Hyper-Cortisolismus zurückgeführt. (201) Ein Zusammenhang mit Diabetes mellitus wurde ebenfalls vorbeschrieben. So zeigten schwedische Daten, dass CT-proAVP zum einen bei Diabetikern erhöht war und insbesondere mit peripherer Insulinresistenz korrelierte, zum anderen aber auch das Neuauftreten und eine Verschlechterung des Diabetes mellitus voraussagen konnte. (202) Als Ursache hierfür wurde wie auch für Übergewicht die Interaktion von Vasopressin mit Cortisol postuliert. Über V1a-Rezeptoren im adrenalen Kortex induzierte Vasopressin die Cortisolausschüttung und damit indirekt weitere metabolische Veränderungen wie Gluconeogenese und Glykogenolyse und hierdurch einen Anstieg des Blutzuckerspiegels. (203) Der in dieser Untersuchung fehlende statistische Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie stand im Kontrast zu bisherigen Studienergebnissen. Mögliche Erklärungsansätze für diesen Zusammenhang wurden über Ko-Aktivierung über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Retention von freiem Wasser durch renale Rückresorption postuliert. (204, 205) Eine mögliche Erklärung für die

Diskrepanz zu bisherigen Studienergebnissen war, dass im Rahmen der MyoVasc-Studie Hypertonie durch anamnestische Information sowie über die Einnahme von Antihypertensiva definiert wurde. Bisherige Studien hatten die Höhe von CT-proAVP insbesondere in neu diagnostizierter, also nicht therapierter und/oder therapieresistenter Hypertonie untersucht. Im untersuchten MyoVasc-Kollektiv waren die meisten Teilnehmer (ca. 81%) unter Therapie mit ATII-Antagonisten oder ACE-Hemmern, sodass das RAAS als pathogenetischer Mediator bereits medikamentös beeinflusst war. Die medikamentöse Hemmung des RAAS, sowie eine suffiziente Einstellung der arteriellen Hypertonie bei den untersuchten Probanden waren Erklärungsansätze für den diskrepanz zu bisherigen Daten fehlenden Zusammenhang.

In der Analyse der Komorbiditäten, die mit CT-proAVP zusammenhingen, zeigte sich eine statistische Signifikanz für das Vorliegen von Vorhofflimmern, venösen Thrombembolien, COPD und einer eingeschränkten Nierenfunktion. Höchste β -Schätzer wurden in der linearen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und CT-proAVP errechnet. Ein enger Zusammenhang zwischen der renalen Funktion und der Höhe von CT-proAVP wurde im Rahmen der PREVEND (*Prävention of Renal and Vaskular End-Stage Disease*)- Studie berichtet. So korrelierte die Höhe von CT-proAVP mit Höhe der Albuminurie und der eGFR bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. (206) Hierbei war der Mediator des Zusammenhangs durch reduzierte renale Filtration bei Niereninsuffizienz zu diskutieren. Ein weiterer Mediator des Zusammenhangs konnte hierbei die Veränderung des onkotischen Drucks bei abnehmender GFR darstellen. Mit Blick auf bisherige Literatur wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit einer COPD vorbeschrieben. In akuter Exazerbation war CT-proAVP erhöht und lieferte prognostische Daten sowohl zum kurzfristigen, als auch zu langfristigen *Outcome*. Ursächlich für den Zusammenhang wurde die Koppelung an CRH-Ausschüttung im Rahmen einer Stressreaktion auf erhöhte Atemarbeit und Hypoxie postuliert. (207) Über selbigen Mechanismus in Kombination mit Rechtsherzbelastung und konsekutiver Endorganischämie wurde in der Literatur ein Zusammenhang mit akuten Lungenarterienembolien und chronischer thromboembolischer pulmonalerarterieller Okklusion (CTEPH) diskutiert. (208) Studiendaten der MyoVasc-Kohorte zeigten zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und der Höhe von CT-proAVP. Hierzu wurden in der Literatur widersprüchliche Daten vorbeschrieben. In Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie konnte zwar ein Zusammenhang nachgewiesen werden, dieser war jedoch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht nicht mehr statistisch signifikant. (209) Eine schwedische Registerstudie konnte hingegen keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Höhe von CT-proAVP nachweisen. (210) Mögliche Unterschiede zu bisher veröffentlichten Studien bestanden hingegen im untersuchten Kollektiv. Sowohl bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie als auch bei der schwedischen Registerstudie handelte es sich um Bevölkerungsstudien, in denen die Rate der

herzinsuffizienten Probanden deutlich geringer ist. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Biomarkers und Vorhofflimmern ist in einem reinen Herzinsuffizienzkollektiv über Steigerung der Endorganperfusion via AVP-Sekretion zu vermuten. Vorhofflimmern führte insbesondere beim insuffizienten Herz via Tachykardie zu reduziertem kardialen Auswurf mit konsekutiv labiler Blutdruckeinstellung. (211) Labiler Blutdruck und Endorganischämie führte kompensatorisch zur Sekretion von CT-proAVP.

CT-proAVP hatte nachweisbar prognostischen und diagnostischen Wert im akuten Koronarsyndrom (109, 110), jedoch zeigte sich in vorliegender Analyse keine Assoziation mit dem Vorliegen einer KHK oder eines Myokardinfarktes in der Vorgeschichte. Ein erklärender Ansatzpunkt hierfür war, dass in die MyoVasc-Kohorte nur Patienten mit stabilem kardialen Befund (Mindestabstand bei ST-Hebungsinfarkt 4 Monate, bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt 3 Monate) eingeschlossen wurden. Bisherige Daten konnten einen Zusammenhang zwischen CT-proAVP und KHK nur in akuter Erkrankung und konsekutivem Schockzustand nachweisen. (109)

Medikation mit Einfluss auf die Höhe von CT-proAVP ist insbesondere über die sich als relevant gezeigten Komorbiditäten zu erklären. So fanden sich neben klassischer Herzinsuffizienzmedikation wie β -Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmern und Diuretika auch Antithrombotika, kardiale Glykoside und Antiarrhythmika der Klasse I und III, die einzeln und in Kombination bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern vorkommen. Der Assoziation mit Diabetes mellitus und COPD Rechnung tragend fanden sich zudem orale Antidiabetika und Insuline sowie deren Analoga und systemische Antiobstruktiva unter der Medikation mit statistischer Signifikanz. Großen Einfluss auf die Höhe von CT-proAVP hatten neben diesen, sich aus Begleitdiagnosen erklärbaren Medikamenten Medikamente zur Behandlung von Anämien (B03A und B03X). Als pathophysiologischer Ansatz hierfür wurde eine chronische Endorganischämie durch die Kombination aus reduziertem Herzzeitvolumen und Anämie diskutiert, woraufhin kompensatorisch der Blutdruck via AVP-Sekretion erhöht wird.

MR-proADM

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass MR-proADM anders als CT-proAVP zwar vom Alter, nicht aber vom Geschlecht der Studienteilnehmer abhing. Dies deckte sich mit Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie, in der die Assoziation von MR-proADM mit demographischen Daten, sowie Information zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten untersucht wurden. (212)

Der Zusammenhang von MR-proADM mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes mellitus. Dies war

konkordant zu Ergebnissen aus der *Malmö-Diet and Cancer-Study*, in der sich selbiger Zusammenhang zu Diabetes mellitus zeigte. (213) Der Zusammenhang mit Adipositas wurde zuvor mehrfach beschrieben und in verschiedenen Studienkohorten validiert. (214) Pathophysiologisch war hierbei der Zusammenhang zwischen MR-proADM und Adipozyten entscheidend. Dieser unterlag verschiedenen Regulationsmechanismen und beeinflusste weitere Stoffwechselprozesse. Es konnte gezeigt werden, dass Adipozyten Adrenomedullin synthetisieren und sezernieren können. Die Regulation im Fettgewebe unterlag insbesondere inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha (zum Teil para- und autokrin aus Adipozyten) und Interferon-gamma und korrelierte mit der subklinischen Entzündungsreaktion bei abdomineller Adipositas. (215) Metabolisch beeinflusste Adrenomedullin para- und/oder autokrin die Lipolyse im Fettgewebe, indem die β -Adrenorezeptor-induzierte Lipolyse inhibiert wird. (215) Ergebnisse der KORA F4 und FF4 Studie haben den Zusammenhang mit der Entwicklung und Verschlechterung eines Diabetes mellitus untersucht. MR-proADM zeigte eine Assoziation mit HOMA-IR als Marker für die Insulinresistenz bei Typ 2-Diabetikern. (216) Als Pathomechanismus wurde zum einen eine Reduktion der Insulin-Sekretion durch ADM (217) angenommen. Andererseits wurde eine Modulation der Insulin-Resistenz via ADM induzierter Erhöhung von IL-6 proklamiert. (216, 218) Hyperglycämie erhöhte auf der anderen Seite die Serumkonzentration von MR-proADM durch PKC medierte Induktion der Sekretion in glatter Gefäßmuskulatur. (128) Entgegen bisheriger Studienergebnisse und pathophysiologischer Überlegungen zeigte sich in vorliegender Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen von MR-proADM und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Hierfür wurde wie auch bei CT-proAVP durch die Therapie der arteriellen Hypertonie im Studienkollektiv ein Erklärungsansatz geliefert, der durch bisherige Literatur gestützt wird. Hu et.al demonstrierten bei Hypertonie-Patienten eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von MR-proADM nach Therapie der Hypertension. (141)

Analog zu CT-proAVP zeigte die multivariate multiple Regressionsanalyse eine Assoziation von MR-proADM mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern, venöser Thrombembolien, COPD und chronischer Nierenfunktionsstörung. Letzter Zusammenhang ist in der Literatur breit untersucht. MR-proADM korrelierte bei chronischer Nierenfunktionsstörung mit der Erkrankungsschwere und war prädiktiv für den Progress der Erkrankung. Hierbei spielten verminderte Filtration und Exkretion eine untergeordnete Rolle. Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen war vornehmlich auf vermehrte Sekretion in mesangialen Zellen und Glomeruli zur Kompensation der reduzierten GFR zurückzuführen. (159) Ebenso wie der Zusammenhang mit der Nierenfunktion wurde der Zusammenhang mit pulmonalen Erkrankungen, unter anderem der COPD vorbeschrieben. Durch den zum Teil von Hypoxie abhängigen Sekretionsmechanismus wurden bei COPD-Patienten erhöhte Konzentrationen gemessen. Hierbei korrelierte die Höhe von MR-proADM mit der Anzahl intermittierender

Hypoxämien. (219) Neben Hypoxie-induzierter peripherer Sekretion spielte die pulmonale Freisetzung durch chronischen Entzündungsreiz bei COPD eine Rolle in der Assoziation von MR-proADM-Plasmakonzentrationen und COPD. Durch die immunmodulatorischen Eigenschaften wurde eine kompensatorische Erhöhung bei COPD-Patienten hypothetisiert. (220) Der Zusammenhang zwischen MR-proADM und dem Vorliegen von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienzpatienten wurde bereits vorbeschrieben, wobei dieser vornehmlich durch den geringeren Auswurf bei Herzinsuffizienz bedingt war. Anders als bei den natriuretischen Peptiden, deren Erhöhung bei Vorhofflimmern zum Teil durch die Dilatation der Atrien, insbesondere im Bereich der Auriculae cordis bedingt war (167), hat Vorhofflimmern keinen direkten strukturellen Einfluss auf die Sekretion von MR-proADM. Evident wurde dieses durch Ergebnisse einer Studie, in der prädiktive Werte von MR-proADM und NT-proBNP für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Dyspnoe und begleitendem Vorhofflimmern untersucht wurden. Hier zeigte sich, dass MR-proADM das Vorliegen einer Herzinsuffizienz in diesem Fall robuster vorhersagt als NT-proBNP. (221) Dies stand im Einklang mit Empfehlungen kardiologischer Leitlinien, die höhere Grenzwerte für die natriuretischen Peptide zum Rule-out einer Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern definierten. (8)

In der Holm-korrigierten Interaktionsanalyse mit begleitender Medikation zeigten sich Zusammenhänge mit vielerlei Medikation. Neben der klassischen Herzinsuffizienzmedikation und Diuretika zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit Therapeutika zur Behandlung einer pulmonalen Obstruktion, wodurch sich erneut die Verbindung zur COPD zeigte. Ähnlich wie CT-proAVP zeigte sich bei MR-proADM zudem ein Zusammenhang mit Antidiabetika passend zur engen Verbindung mit Diabetes mellitus und Antianämika. Ein Erklärungsansatz für Zweites konnte Gewebehypoxie bei Anämie, mit oder ohne Verstärkung durch chronischer Herzinsuffizienz darstellen. (127) Im Unterschied zu den anderen untersuchten Biomarkern zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen MR-proADM und Antiinfektiva (J01E, J05A). Eine mögliche Erklärung hierfür wurde über die Bedeutung von MR-proADM als prognostisch bedeutsamer Biomarker in infektiösen Erkrankungen postuliert. (222)

MR-proANP und NT-proBNP

Die Assoziation klinischer Determinanten mit der Höhe von MR-proANP und NT-proBNP zeigte vergleichbare Resultate, sodass eine gemeinsame Diskussion der Ergebnisse sinnvoll erschien. Passend zu bisheriger Literatur ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der Studienteilnehmer, nicht aber mit dem Geschlecht gefunden worden. (9)

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zeigte sich eine inverse Assoziation vom Vorliegen einer Adipositas zu den Spiegeln der natriuretischen Peptide. Dieser inverse Zusammenhang wurde bisher mehrfach beschrieben und wurde zum einen auf erhöhten Abbau natriuretischer Peptide im Fettgewebe durch NPR-C-Rezeptoren zurückgeführt. Eine erhöhte Konzentration von NPR-C Rezeptoren konnte auf Adipozyten adipöser Patienten nachgewiesen werden. (223) Zum anderen wurde ein Deutungsansatz durch Insulinresistenz postuliert, der sich auf den Zusammenhang zwischen abdominellem Fett, natriuretischen Peptiden und HOMA-IR aufbaut. (224) Hierbei wurde der Zusammenhang über progrediente Insulinresistenz, hierdurch kompensatorisch erhöhte Plasmaspiegel und nachfolgend induzierte Lipogenese erklärt. Der genaue Zusammenhang war bisher unzureichend untersucht. Eine bidirektionale Verbindung zwischen natriuretischen Peptiden und Fettgewebe war jedoch in bisherigen molekularen Analysen nachweisbar, indem zum einen Fettgewebe BNP abbauen konnte, zum anderen die Bindung von BNP und ANP an NPR-A die Lipolyse induzieren konnte. Über den zweiten Mechanismus wurde das Entstehen einer Kachexie bei Herzinsuffizienz hypothetisiert. (174) Auch wenn in vorliegendem Modell statistisch nicht auf 5% -Niveau signifikant, zeigte sich doch eine Assoziation mit dem Vorliegen einer Dyslipidämie ($p=0.058$ für MR-proANP und $p=0.078$ für NT-proBNP). Hierbei zeigte sich in den Ergebnissen der MyoVasc-Studie ein inverser Zusammenhang. Dies korrespondierte mit bisher publizierten Daten aus der Framingham Heart Study (225) und Daten einer dänischen Kohortenstudie bei denen jedoch nicht ausschließlich herzinsuffiziente Probanden eingeschlossen wurden. (226) Für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie zeigte sich, wenn auch im Falle von NT-proBNP nur für ein 10-prozentiges Signifikanz-Niveau ein inverser Zusammenhang mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bestand. Dieser ist bereits in bisherigen Studien vorbeschrieben worden. (167, 186, 226) Mechanistisch erklärte sich dieser Zusammenhang über eine BNP-vermittelte Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall und das überproportionale Vorkommen arterieller Hypertonie bei Defizienz natriuretischer Peptide. (167) Entgegen bisheriger Daten (225, 226) zeigte sich im untersuchten Kollektiv keine signifikante Assoziation zwischen den natriuretischen Peptiden und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Weder in linearer Regressionsanalyse kategorialer noch in der Analyse kontinuierlicher Parameter (HbA1c, HOMA-IR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Zwar resultierte in der *Spearman's rank*-Korrelations-Analyse eine Korrelation zwischen NT-proBNP und MR-proANP auf der einen, und HbA1c und HOMA-IR auf der anderen Seite, jedoch mit geringeren Korrelationskoeffizienten, als für CT-proAVP und MR-proADM. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte zum einen statistischer Natur sein. Im vorliegenden Modell wurden einige Variablen untersucht, einige hiervon mit hohen β -Schätzern, sodass ein geringerer Zusammenhang ggf. nicht detektiert werden könnte. Zum anderen differiert das analysierte Kollektiv zu bisherigen Arbeiten. In vorliegender Analyse wurden Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz

untersucht, während Wang et. al. und Olsen et. al. Probanden ohne bisher bekannte kardiovaskuläre Erkrankung einschlossen. Es ist denkbar, dass beim Herzinsuffizienten andere klinische Faktoren überwiegen. Dem entgegen zeigten Daten des DAPA-HF-Trials auch in einer Kohorte von Herzinsuffizienten einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und NT-proBNP. (227) Mechanistisch war ein Zusammenhang zwischen natriuretischen Peptiden und Diabetes mellitus bereits nachgewiesen worden. Hyperinsulinämie induzierte NPR-C im Fettgewebe und so den Abbau natriuretischer Peptide. (167) Die physiologische Wirkung von BNP und ANP am Fettgewebe wirkte der peripheren Insulinresistenz hingegen entgegen. Dies wurde in einer Subanalyse des PARADIGM-CHF-Trials offensichtlich, indem eine verbesserte glykämische Kontrolle bei Patienten mit Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit Patienten mit Enalapriltherapie resultierte. Dies wurde auf die Erhöhung der wirksamen Spiegel von ANP und BNP zurückgeführt. (228) Betrachtete man die Ergebnisse der MyoVasc-Studie im Kontext der bisherigen Ergebnisse und mechanistischer Überlegungen ist eher von einem statistischen Effekt, denn von einer tatsächlichen Unabhängigkeit von MR-proANP und NT-proBNP vom Vorliegen eines Diabetes mellitus auszugehen. Gestützt wurde diese These des statistischen Effekts durch den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Insulinpräparaten in der Medikamentenanalyse.

Betrachtet man die Assoziation der natriuretischen Peptide mit Komorbiditäten zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern für beide untersuchten Parameter. Eine Erhöhung von NT-proBNP und MR-proANP bei Patienten mit Vorhofflimmern wurde bereits ausführlich untersucht und spiegelte sich in den ESC-Empfehlungen zur Korrektur der zu verwendenden Cut-off-Werte zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns wider. (8) Diese fußte unter anderem auf Ergebnissen des PRIDE- und des BACH-Trails in denen die diagnostische Performance natriuretischer Peptide durch Vorhofflimmern eingeschränkt wurde. (229, 230) Mechanistisch ursächlich hierfür wurde zum einen eine sekundäre Erhöhung des atrialen Drucks und somit Dehnung des Vorhof-Myokards durch Elevation des ventrikulären Füllungsdrucks bei AV-Dissoziation diskutiert. (229) Als zusätzliche, alternative Ursache wurde eine tachykardiebedingte subklinische Dehnung der Kardiomyozyten postuliert. (230)

Ein weiterer starker, bisher gut untersuchter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Höhe der natriuretischen Peptide und eingeschränkter Nierenfunktion. Hierbei waren pathophysiologisch mehrere Faktoren bedeutsam. Zum einen wurde NT-proBNP und MR-proANP zum Teil passiv renal eliminiert, wodurch sich eine Erhöhung der Serumkonzentrationen bei eingeschränkter GFR ergab (8), zum anderen wurde ein zusätzlicher Zusammenhang in Freisetzungsmechanismus und Wirkung der humoralen Wirkung der Peptide postuliert. Bei sinkender GFR kam es zum einen zur Volumenüberladung, welche insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten zur myokardialen Dehnung führte

und so die Freisetzung natriuretischer Peptide bedingte. (167) Bei reduzierter Nierenfunktion wurden zudem höhere BNP- und ANP-Konzentrationen zur Induktion der diuretischen und natriuretischen Eigenschaften benötigt. Der Zusammenhang zwischen Verschlechterung der Nierenfunktion und Höhe der natriuretischen Peptide wurde hierbei als exponentiell beschrieben, was einen additiven Effekt der beschriebenen Pathomechanismen nahelegt. (231)

Anders als für die CT-proAVP und MR-proADM zeigte sich in vorliegender Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den natriuretischen Peptiden und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, sowie eines Myokardinfarktes als Komplikation dieser. Dies war konkordant zu bisherigen Studienergebnissen. Daten der *Heart and Soul-Study* mit ca. 1000 ambulanten Patienten zeigten zum einen, dass NT-proBNP kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen konnte, zum anderen jedoch auch, dass Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt im Mittel höhere NT-proBNP-Spiegel zeigten. (232) Im akuten Myokardinfarkt war NT-proBNP mit der Komplexität der KHK, reflektiert durch die Höhe des Syntax-Scores, assoziiert. (233) Hierbei hatte NT-proBNP einen prognostischen Wert, welcher unabhängig der linksventrikulären Dysfunktion war. (234) Der Mechanismus hinter dem Zusammenhang zwischen der Höhe der natriuretischen Peptide und der koronaren Herzerkrankung konnte über die Entwicklung einer Herzinsuffizienz erklärt werden. In ischämischer Kardiomyopathie kam es zu fibrotischem Ersatz von Teilen des Myokards, wodurch zum Erhalt des Herzzeitvolumens ein erhöhter Stress für die verbleibenden an das infarzierte Gewebe angrenzenden Herzmuskelzellen resultierte. (235) Zudem erhöhten Hormone und Zytokine, die im Rahmen ischämisch getriggelter *Remodelling*-Prozesse frei wurden die Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide. (167) Jedoch konnte auch ohne signifikante systolische Dysfunktion ein, wenn auch geringerer, Zusammenhang zwischen myokardialer Ischämie und der Höhe natriuretischer Peptiden gezeigt werden. (236) Als zugrunde liegender Mechanismus hierfür wurden erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke im Rahmen der bei der KHK häufig vorliegenden diastolischen Dysfunktion diskutiert.

Abweichend von bisheriger Literatur und im Kontrast zu MR-proADM und CT-proAVP fand sich in vorliegender Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe von NT-proBNP und der Historie venöser Thrombembolien. Auch für MR-proANP resultierte nur ein schwacher statistischer Zusammenhang (Signifikanzniveau $p < 0.01$). In bisheriger Literatur sind beide Parameter insbesondere bei akuter Lungenarterienembolie als prognostisch relevante Parameter beschrieben worden. (8, 208, 237) Hierbei wurde die Elevation hauptsächlich in Folge rechtskardialer Dehnung als Reaktion auf steigenden pulmonalarteriellen Widerstand erklärt. Als Erklärung hierfür kam in Betracht, dass die untersuchte Variable in der Herzinsuffizienzkohorte der MyoVasc-Studie nicht zwingend eine aktuell bestehende Lungenarterienembolie reflektierte, sondern auch das Vorliegen dieser in

der Vergangenheit beinhaltete. Bei komplett rekanalisierter Lungenstrombahn ohne postthrombotische Komplikation war eine Normalisierung der rechtskardialen Druck- und Volumenbelastung und somit ein geringerer Einfluss auf die Höhe der natriuretischen Peptide zu postulieren. Ferner waren in der untersuchten Variable nicht nur Individuen mit stattgehabter Lungenarterienembolie, sondern auch mit venösen Thrombosen inkludiert. Sollte es sich bei untersuchten Studienteilnehmern jedoch um Individuen handeln deren Lungenarterienembolien länger zurück lag und entsprechend rekanalisiert sind erklärt sich hieraus nicht die Abweichung zu CT-proAVP und MR-proADM. Möglich war hierbei, dass die vaskuläre Regulation bei sich sonst normalisierender Hämodynamik weiterhin im Nachgang an eine Lungenarterienembolie gestört ist. (208) Betrachtet man zudem das Modell der linearen Regressionsanalyse mit kontinuierlicher Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich der erwartete statistische Zusammenhang, sodass im Hinblick auf bekannte Literatur und genannte pathophysiologische Überlegungen ein statistisches Phänomen im Sinne einer Adjustierung für zu viele Variablen ursächlich erschien.

Die Assoziation zwischen den natriuretischen Peptiden und dem Vorliegen einer COPD war ein weiterer Punkt bei dem sich die Ergebnisse der vorliegenden Analyse von bisheriger Literatur unterschieden. Für NT-proBNP zeigte sich hier ein nahezu signifikanter Zusammenhang, während für MR-proANP keine statistische Signifikanz resultierte. Auch in alternativer Untersuchung mit kontinuierlicher Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich ein analoges Bild. Der hier fehlende statistische Zusammenhang für MR-proANP stand im Gegensatz zu bisherigen Ergebnissen in denen eine Erhöhung von MR-proANP bei COPD vorbeschrieben wurde. (238) Die Erhöhung von NT-proBNP bei COPD korrelierte mit dem Grad der Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks und war vornehmlich durch diesen determiniert. Durch Steigerung dieses kam es zur rechtsventrikulären Dilatation mit resultierendem myokardialen Stress sowie zur Steigerung des rechtsventrikulären Füllungsdrucks mit konsekutiver atrialer Dilatation. (239) Hierdurch war auch ein Zusammenhang mit MR-proANP denkbar, wobei Studien die ANP mit invasiv gemessenen Drücken im Rahmen Rechtsherzkatheteruntersuchungen unterschiedliche Ergebnisse erbrachten. (238, 240) Erklärung hierfür konnte das untersuchte Kollektiv liefern. So wurde der Zusammenhang von ANP und COPD in zumeist isoliert lungenerkrankten Individuen ohne begleitende Herzinsuffizienz beschrieben. Bei den hier untersuchten Studienteilnehmern bestand jedoch eine symptomatische Herzinsuffizienz, aus der unabhängig von systolischer oder diastolischer Funktionsstörung erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke resultierten. Hieraus lässt sich postulieren, dass eine etwaige additive Steigerung durch COPD diese nicht signifikant veränderte. Gestützt wird diese These durch Ergebnisse von Skwarski et. al., die in kleinem Kollektiv die Höhe von ANP bei COPD Exazerbationen untersuchten. Hierbei war ANP nur bei Vorliegen eines Lungenödems, nicht jedoch bei bronchialer Ursache erhöht. Hieraus

ließ sich folgern, dass ANP eher durch kardiale, denn durch pulmonale Veränderungen beeinflusst wurde. (238)

Im Vergleich der Medikamente, die mit MR-proANP und NT-proBNP assoziiert waren, zeigten sich viele Gemeinsamkeiten. So bestand ein Zusammenhang mit klassischer Herzinsuffizienzmedikation, welcher in der Pathophysiologie der natriuretischen Peptide als kardiale Hormone zu suchen war. Ferner bestanden Zusammenhänge mit antithrombotisch wirksamen Substanzen (B01A), mutmaßlich durch die Assoziation mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern bedingt, sowie, assoziiert hiermit wahrscheinlich in primär- oder sekundärprophylaktischer Indikation, mit Medikamenten zur Behandlung peptischer Ulzera (A02B). Beide Biomarker zeigen zudem eine Assoziation mit fettstoffwechselwirksamen Substanzen (C10A), was zum einen dem Zusammenhang mit Fettstoffwechselstörungen, zum anderen dem mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und der Leitlinienempfehlung nach Lipidmodifizierender Therapie geschuldet sein konnte. Interessanterweise fanden sich Unterschiede zwischen den natriuretischen Peptiden in Bezug auf den Zusammenhang mit antiadrenergen Antihypertensiva. Diese zeigten eine signifikante Assoziation lediglich für MR-proANP, nicht für NT-proBNP.

Zusammenhang mit kardialer Struktur und Funktion

Der Zusammenhang mit kardialen Funktions- und Strukturparametern stellte sich für alle Biomarker in ähnlicher Weise dar. Ergebnisse linearer Regression wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Biomarker und den untersuchten Parametern LVEF, LV E/E' und LVMI aus. Hierbei ist der Zusammenhang zwischen LVEF und den Biomarkern invers. Höchste Schätzer wurden für MR-proANP erzielt. MR-proADM und CT-proAVP hatten deutlich geringere Schätzer. NT-proBNP als Vergleichsreferenz zeigte einen noch engeren Zusammenhang mit den echokardiographischen Markern als MR-proANP. Dies unterstrich die kardiale Herkunft und Spezifität der natriuretischen Peptide, insbesondere des ventrikulär gebildeten NT-proBNP. Unterschiede zwischen den Biomarkern wurden insbesondere in der deskriptiven Statistik der Verteilung von Merkmalen zwischen den Quartilen der Biomarker erkannt. Hier zeigte sich zwar bei allen vier Biomarkern ein signifikanter Unterschied in der LVEF und des linksventrikulären Masseindex zwischen den Quartilen, jedoch bestanden Unterschiede in der Verteilung des enddiastolischen Volumens. Dieses unterschied sich nur bei den natriuretischen Peptiden signifikant zwischen den Quartilen, entsprechend dem Sekretionsreiz der myokardialen Dehnung. (167) CT-proAVP und MR-proADM als Biomarker ,deren Sekretionsreize durch Kompensationsmechanismen des versagenden Herzen induziert wurden zeigten hier keinen Zusammenhang. Der Zusammenhang zwischen der LVEF, sowie dem Masseindex zu den natriuretischen Peptiden wurde bereits beschrieben. Für NT-proBNP

wurde überdies hinaus eine Korrelation mit der Abnahme des linksventrikulären Volumens unter adäquater Herzinsuffizienztherapie beschrieben. (167) Die Korrelation mit einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion für CT-proAVP und MR-proADM wurde bereits in anderen Kollektiven gezeigt, jedoch fehlten bisher Daten zur diastolischen Funktion, sowie für den Masseindex als Marker der kardialen Struktur. (114) Als Biomarker, deren Sekretionsreiz im weitesten durch Abnahme von Blutdruck und Gewebepерfusion beschrieben wurde, war jedoch die hier beschriebene Korrelation mit der diastolischen Dysfunktion und konsekutiv des abnehmenden Herzzeitvolumens pathophysiologisch denkbar. Über den Zusammenhang von Masseindex mit diastolischer und systolischer Funktionsstörung konnte auch der hier gefundene Zusammenhang pathophysiologisch verstanden werden.

5.3 Outcome-Analyse im symptomatischen Herzinsuffizienzsyndrom

Mortalität

Die Resultate der Mortalitätsanalyse in der Gruppe von Individuen mit *Stage C/D HF* zeigten eine prognostische Wertigkeit aller vier untersuchter humoraler Biomarker. Hierbei resultierten die höchsten Schätzer für NT-proBNP, gefolgt von MR-proANP, MR-proADM und CT-proAVP. Dies unterstrich die Bedeutung der natriuretischen Peptide als Standard-Biomarker für Risikobewertung im Herzinsuffizienz-Syndrom. (5, 6) Im Vergleich der aktuellen Resultate mit bisherigen Arbeiten zeigten sich jedoch auch Differenzen. CT-proAVP wie auch MR-proADM zeigten in der vorliegenden Analyse eine deutlich geringere prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Gesamtmortalität im Herzinsuffizienzsyndrom als die natriuretischen Peptide. Dies differierte zu Ergebnissen des BACH-Trials, in dem sich höhere Schätzer für MR-proADM und CT-proAVP für die Prädiktion der Mortalität gezeigt haben. (12, 241) Selbiges galt für eine Analyse von Gegenhuber et al. (114). Diese Unterschiede zwischen den genannten vergleichenden Studien und den Ergebnissen der MyoVasc-Studie konnten zu einem Teil durch das untersuchte Studienkollektiv bedingt sein. In beiden bisherigen *Trials* wurden Patienten mit akuter Erkrankung eingeschlossen. Gegenhuber et al. untersuchten kardial dekompensierte Patienten, während im BACH-Trial allgemein Patienten mit akuter Dyspnoe eingeschlossen wurden. Damit unterschied sich das untersuchte Kollektiv von dem hier untersuchten. In der MyoVasc-Studie wurden nur Probanden mit stabiler Herzinsuffizienz eingeschlossen, da eine akute Dekompensation ein Ausschlusskriterium darstellte. Dieser Unterschied schlug sich in der Konzentration der Biomarker im Blut nieder. Die Probanden des BACH-Trials zeigten eine mittlere CT-proAVP Konzentration von 26 pmol/l sowie eine mittlere Konzentration von MR-proADM von 2,4 nmol/l. Das mittlere NT-proBNP lag bei 5165 pg/ml

und das mittlere MR-proANP bei 419 pmol/l. Im Vergleich zu den Mittelwerten im MyoVasc-Studienkollektiv war hier eine deutliche Erhöhung in der Akutsituation zu erkennen (Mediane Konzentrationen in MyoVasc: CT-proAVP: 7,0 pmol/l, MR-proADM: 0,7 nmol/l, MR-proANP: 138,9 pmol/l, NT-proBNP 373,0 pg/ml). Hierbei waren in der Relation primär keine größeren Unterschiede zu erkennen, jedoch zeigte sich im Vergleich der Biomarker-Konzentrationen zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten, dass im *BACH-Trial* die Konzentrationen von MR-proADM und CT-proAVP relativ zu den natriuretischen Peptiden deutlich höher waren. (241). Im MyoVasc-Studienkollektiv zeigte sich hingegen konsequent über die Biomarker hinweg, dass höhere Biomarker mit erhöhter Mortalität einhergingen. Somit war zu postulieren, dass das prognostische Potential von CT-proAVP und MR-proADM bei höheren Plasmakonzentrationen höher ist als bei mäßiger Erhöhung in chronischer Herzinsuffizienz. Eine weitere Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse des *BACH-Trials* mit dem MyoVasc-Studienkollektiv bestand darin, dass im *BACH-Trial* auch Patienten ohne Herzinsuffizienz, welche beispielsweise infektiöse Krankheitsbilder wie Pneumonien oder Exazerbationen vorbestehender COPD eingeschlossen wurden. Bei diesen Krankheitsbildern wurden hohe prädiktive Werte, sowohl für CT-proAVP (207) als auch für MR-proADM (160, 219) vorbeschrieben. Hierdurch könnten die im Vergleich höheren Schätzer für MR-proADM und CT-proAVP im *BACH-Trial* bedingt worden sein. Für die COPD als im chronischen Kontext relevante Nebendiagnose wurde in vorliegender Analyse adjustiert. Gestützt wurde diese These auch durch die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse im MyoVasc-Kollektiv, in dem die Assoziation zur COPD bei CT-proAVP und MR-proADM höher war, als für natriuretische Peptide. Die Vergleichbarkeit der Daten der MyoVasc-Studie mit den Ergebnissen des *BACH-Trials* war ergo insbesondere durch die Diskrepanzen zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz auf der einen und der Selektion des Kollektivs mit möglichen *Confoundern* auf der anderen Seite eingeschränkt.

Einen mit der MyoVasc-Studie vergleichbaren Studienansatz lieferte der *GISSI-HF-Trial*, in dem 1237 Probanden in verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz in einem mehrjährigen *Follow-up* (Median 3,9 Jahre) untersucht wurden. Die Ergebnisse des *GISSI-HF-Trials* waren hierbei ähnlich zu den Ergebnissen in der MyoVasc-Studie. Alle untersuchten Biomarker (CT-proAVP, CT-proET1, MR-proADM, MR-proANP und NT-proBNP) beinhalteten unabhängig von klinischen Determinanten (NYHA-Status, Alter, Geschlecht und Nierenfunktion) prognostische Information. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MR-proANP, CT-proET1, MR-proADM und dem Referenzparameter NT-proBNP hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion anhand der Baseline-Konzentrationen. Serielle Bestimmung der untersuchten Biomarker bedingte lediglich für die beiden natriuretischen Peptide eine inkrementelle prognostische Information. Konsistent zu den Daten in vorliegender Analyse zeigte sich auch im *GISSI-Trial*, dass die Mortalitätsprädiktion

durch CT-proAVP in stabiler Herzinsuffizienz unterlegen ist. (157) Während ähnliche prädiktive Werte von MR-proADM und den natriuretischen Peptiden hier vorbeschrieben wurden zeigte sich in Daten der MyoVasc-Studie ein Unterschied mit Überlegenheit von MR-proANP und NT-proBNP. Um diesen zu untersuchen wurden die untersuchten Kollektive verglichen. In der Zusammensetzung des hier untersuchten Studienkollektivs und des GISSI-HF-Trials zeigten sich große Ähnlichkeiten in der Altersstruktur (67 ± 11 Jahre in GISSI-HF, $67,7 \pm 9,9$ in MyoVasc), sowie in der Korrelation der Biomarker untereinander (Korrelationskoeffizienten für NT-proBNP/MR-proANP 0,83 in GISSI, 0,86 in MyoVasc; NT-proBNP/MR-proADM 0,52 in GISSI, 0,59 in MyoVasc; NT-proBNP/CT-proAVP 0,39 in GISSI, 0,37 in MyoVasc) und relevanter Komorbiditäten (Diabetes mellitus: 26 % in GISSI-HF, 29% in MyoVasc; COPD 18% in GISSI-HF, 18,5% in MyoVasc). Unterschiede ergaben sich in der Geschlechterverteilung (GISSI-HF mehr Männer) und in der Verteilung der HF-Phänotypen (GISSI-HF mehr HF_{rEF}). Verglich man die absolute Höhe der Biomarker, zeigten sich vergleichbare Werte für MR-proADM und CT-proAVP, bei höherer Plasmakonzentration von MR-proANP in GISSI-HF (NT-proBNP-Konzentrationen nicht publiziert). Aus der Verteilung und der Relation der Höhe der Biomarker zueinander ist der Unterschied zwischen MR-proADM und den natriuretischen Peptiden in der Vorhersage der Mortalität zwischen den beiden Studien nicht zu erkennen. Eine Hypothese hierfür war, in den Komorbiditäten zu suchen, für die im GISSI-HF-Trial nicht in vergleichbarer Weise adjustiert wurde. Lediglich für die Höhe des Kreatinins, nicht jedoch für COPD und Diabetes mellitus als weitere prognostisch relevante und mit der Konzentration der Biomarker assoziierte Diagnosen (242, 243) wurde adjustiert. MR-proADM war in beiden Erkrankungen prognostisch relevant und beide Diagnosen stellen mortalitätsbestimmende Komorbiditäten im Herzinsuffizienzsyndrom dar, sodass hieraus eine Beeinflussung der Ergebnisse möglich erschien.

Abseits der manifesten Herzinsuffizienz wurde anhand von Daten der ARIC-Studie gezeigt, dass NT-proBNP >125 pg/ml (definiert als *pre-Heart-failure*, AHA Stage B) die Gesamtmortalität vorhersagen kann (HR 2,2 $p < 0,01$). (244) Entsprechende Daten für MR-proADM und CT-proAVP waren nicht verfügbar, jedoch erschien im Kontext des Freisetzungsmechanismus dieser beiden pre-pro-Hormone der insbesondere bei kritischer peripherer, oder zentraler Perfusionsstörung aktiviert wird, eine Vorhersagekraft in frühen Krankheitsstadien unwahrscheinlich. Passend hierzu konnten Peacock et. al. zeigen, dass CT-proAVP und MR-proADM in der akuten Dekompensation eine höhere AUC (*Area under the curve*) für die Vorhersage der 30- und 60-Tagesmortalität als BNP hatten, sich diese allerdings nach 90 Tagen angleichen. (245) Entsprechende Untersuchungen aus dem MyoVasc-Studienkollektiv sind nicht Teil dieser Arbeit und könnten diese Vermutung im Folgenden untermauern.

Kardialer vs. nichtkardialer Tod

Unterteilt man die Ursache für das Versterben in kardiale und nicht-kardiale Ursachen, zeigte sich im MyoVasc-Studienkollektiv, dass die Überlegenheit von MR-proANP und NT-proBNP gegenüber den anderen Biomarkern durch die bessere Vorhersage des kardialen Todes bedingt war. Für die nichtkardialen Todesfälle zeigten sich hingegen die höchsten Schätzer für MR-proADM unabhängig von der Adjustierung der statistischen Modelle. Der Anteil des nicht kardialen Todes an den Gesamttodesfällen lag bei 45,6% und damit höher als in vergleichbaren Kohorten bisher beschrieben. (246, 247)

Vergleichende Studien humoraler Biomarker, die die Prognose nicht-kardialer Todesursachen bei Herzinsuffizienzpatienten untersuchten waren rar gesät, entsprechend waren wenige vergleichbare Analysen verfügbar. Die prognostische Bedeutung von insbesondere MR-proADM für den nicht kardialen Tod wurde von Morbach et. al. in einem Kollektiv von ca. 1000 HFrEF-Patienten, welche nach kardialer Dekompensation eingeschlossen wurden beschrieben. Hier zeigte sich zunächst, wie bereits in anderen vergleichbaren Untersuchungen bei akuter oder akut auf chronischer Herzinsuffizienz, dass MR-proADM eine hohe, mit NT-proBNP vergleichbare, prognostische Bedeutung für die Gesamtmortalität auch über klinische Parameter hinaus besaß, jedoch konnten die Autoren in der Differenzierung zwischen den Todesursachen (kardial vs. non-kardialer Tod) Unterschiede zwischen den Biomarkern darstellen. Beide Biomarker waren prädiktiv für den kardialen Tod (HR 2,3 für das 3.Tertil von NT-proBNP vs. HR 3,0 für das 3. Tertil von MR-proADM; $p < 0,001$ für beide Modelle), während nur MR-proADM den nicht-kardialen Tod vorhersagen konnte (HR 1,8, $p=0,043$ für MR-proADM und HR 1,0 $p=0,97$ für NT-proBNP). (152) Dies deckte sich zumindest partial mit den beschriebenen Ergebnissen der MyoVasc-Studie. Mechanistisch erschloss sich dieses durch die gewebeunabhängige Sekretion von MR-proADM durch verschiedene Reize, wodurch Pathologien in anderen Organsystemen eher abgedeckt werden, als durch die spezifischen kardialen natriuretischen Peptide. (152) Die breitere Assoziation mit verschiedenen Krankheitsbildern wurde insbesondere in der Analyse der beeinflussenden Medikation ersichtlich in der mit MR-proADM mehr und verschiedene Substanzklassen assoziiert war. Insbesondere prognostisch relevante Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, sowie COPD zeigten einen höheren Einfluss auf MR-proADM als auf NT-proBNP (siehe multiple lineare Regressionsmodelle), sodass eine bessere Abbildung dieser zur besseren Abschätzung des nicht kardialen Todes beitragen konnte.

Bezüglich der Abschätzung der kardialen Todesursachen zeigte sich MR-proANP MR-proADM und CT-proAVP überlegen, bildete diese jedoch weniger gut ab als NT-proBNP. Für den Vergleich mit bisherig erhobenen Daten wurde zunächst die statistische Verteilung des

kardialen Tods und deren Sub-Entitäten betrachtet. Das Statistische Bundesamt listete in der Mortalitätsstatistik als die beiden häufigsten Sub-Entitäten des kardiovaskulären Todes die chronisch ischämische Herzerkrankung (21,7% der kardiovaskulären Todesursachen) und den akuten Myokardinfarkt (13% der kardiovaskulären Todesursachen) auf. Hiernach erst kam die chronische Herzinsuffizienz mit 10,5% der kardiovaskulären Todesursachen. (Daten für das Jahr 2022) Über die prognostische Bedeutung der untersuchten Biomarker bei letzterer Entität beschäftigten sich weite Teile der Arbeit, wobei anzunehmen ist, dass kardiale Todesursachen ähnlich der Allgemeinbevölkerung verteilt waren. Bezüglich der Risikoabschätzung akuter Myokardinfarkte existierten keine vergleichenden Untersuchungen der hormonellen Biomarker, sodass eine Einordnung der Daten schwierig war. Für die Plasmakonzentration und die Änderung dieser von MR-proADM wurde in Daten der *LIPID-Study* bereits eine Bedeutung in der Vorhersage von Myokardinfarkten, auch nach Adjustierung für BNP (HR 1,52; CI: 1,26; 1,84) in der Literatur beschrieben. (149) In verschiedenen Untersuchungen wurde für NT-proBNP ebenfalls eine prognostische Bedeutung für die Vorhersage von Myokardinfarkten und dem Voranschreiten einer KHK beschrieben. (232) Entsprechende Daten für MR-proANP wurden bisher nicht ausführlich beschrieben, jedoch war aufgrund des Sekretionsmechanismus des atrialen Stresses ein ähnliches Verhalten zu NT-proBNP zu erwarten. CT-proAVP zeigte in dieser Analyse äquivalente Schätzer für kardiale und nicht kardiale Todesursachen. Eine mögliche Erklärung hierfür stellte die Rolle als Stress-Hormon dar, welches im Rahmen adrenerger Stimulation als Reaktion auf Hypoperfusionszustände sekretiert wird. (248) Als dieses zeigte es sich besonders nützlich in der Prognoseabschätzung akuter kardialer wie nicht kardialer Erkrankungen (Sepsis, Schlaganfall sowie akuter Myokardinfarkt, Lungenembolie und Herzinsuffizienz), die mit einer Stress-Reaktion des hormonellen Systems einhergingen. (11) Es war jedoch anhand des Pathomechanismus zu postulieren, dass die Differenzierung hinsichtlich der Ätiologie dieser adrenergen Aktivierung hieraus nicht ableitbar sein könnte.

Hinsichtlich der besseren Vorhersage des kardialen Todes durch natriuretische Peptide als durch MR-proADM und CT-proAVP ließ sich aus der Pathophysiologie heraus postulieren, dass zusätzlich zur Vorhersage von Infarkten und stärkerem Zusammenhang mit einer KHK ventrikuläre und atriale Tachykardien (3,1% der kardialen Todesursachen in 2022 nach Daten des Statistischen Bundesamtes) gegebenenfalls besser durch natriuretische Peptide vorhergesagt werden konnten. Grundlage für diese Überlegung boten pathophysiologische Untersuchungen, in denen myokardiale Dehnung entsprechende Arrhythmien auslösen konnte. (249) Natriuretische Peptide sollten die myokardiale Dehnung, die den direkten Sekretionsreiz dieser darstellt, besser abbilden als MR-proADM und CT-proAVP. Über den Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung als treibender Sub-Entität und der

Vorhersage von Arrhythmien waren Unterschiede zwischen den Biomarkern in der Mortalitätsvorhersage erklärbar.

Zusammenfassend zeigte sich anhand der vorliegenden Studienergebnisse, dass MR-proANP die beste Abschätzung der Mortalität der untersuchten drei Biomarker in symptomatischer Herzinsuffizienz bot, jedoch dem Goldstandard NT-proBNP unterlegen war. Ferner ließen die Ergebnisse auch vermuten, dass diese Überlegenheit beider natriuretischen Peptide wahrscheinlich durch die Verteilung zwischen kardialem (54,4% der gesamten Todesfälle) und nicht kardialen Tod (45,6%) bedingt war und somit vom untersuchten Kollektiv abhing. MR-proADM war NT-proBNP in der Vorhersage des nicht kardialen Todes überlegen und konnte insbesondere durch präzisere Abbildung wichtiger nicht kardialer Erkrankungen eine zusätzliche Information beinhalten. CT-proAVP zeigte in stabiler Herzinsuffizienz keinen inkrementellen Nutzen zu den anderen Biomarkern. Die Unterschiede zu bisherigen Studienergebnissen könnten jedoch auch durch die Zusammensetzung des Studienkollektivs und stark variierende Verteilungen der Mortalität sowie der Zusammensetzung von kardialen und nicht kardialen Tod zwischen den Phänotypen der Herzinsuffizienz bedingt sein. Diese werden im Folgenden diskutiert.

HFpEF

Im MyoVasc-Studienkollektiv zeigte sich für die Subkohorte der HFpEF-Probanden, dass diese im Mittel älter waren als die Probanden in den anderen Phänotypen. Ferner zeigte sich, dass der Anteil an Frauen höher war. Dies deckte sich mit bisherigen Studienergebnissen, jedoch war das mittlere Alter in der MyoVasc-Studienkohorte mit 69,8 Jahren geringer als in einigen anderen vergleichbaren Studienkollektiven (OPTIMIZE-HF 75 Jahre; Olmsted Country 74 Jahre; ADHERE 74 Jahre). (15, 50, 51) Verglichen mit den anderen Phänotypen zeigen sich höhere Prävalenzen von arterieller Hypertonie und Adipositas als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie hinsichtlich Komorbiditäten höhere Prävalenzen von Malignomen, Leberfunktionsstörungen sowie venöser Thrombembolien. Assoziationen zur Adipositas als Risikofaktor für die HFpEF-Entwicklung, als Quelle subklinischer Inflammation und zur arteriellen Hypertonie wurden ebenfalls ausführlich vorbeschrieben. (15) Der Anteil der Studienteilnehmer mit bekannter koronarer Herzerkrankung oder Vorhofflimmern war hier geringer als bei den HFrEF und HFmrEF-Patienten. Auch diese Beobachtungen, sowie die Anteile der Betroffenen an der Gesamtpopulation der HFpEF-Patienten waren mit den Beobachtungen bisheriger Studien vergleichbar (15, 50, 51), sodass vom klinischen Profil her eine Vergleichbarkeit zwischen den Kollektiven angenommen werden konnte.

Die Mortalität über den medianen *Follow-up* Zeitraum von 5,9 Jahren lag mit 18,1% bei den HFpEF-Probanden der MyoVasc-Studie und war somit geringer als bisher beschrieben (15% pro Jahr in Framingham-Heart Study; ca. 6% pro Jahr in DIG, PEP-CHF und CHARM). (15, 22, 68) Auch Tribouilloy et. al. beschrieben mit 56% Mortalität nach 5 Jahren in einer observierenden Studie höhere Mortalitätsraten. (48) Mögliche Ursache konnte hierfür, neben unterschiedlicher Erkrankungsschwere das im Mittel deutlich höhere Alter als nachweislich prognosebestimmender Parameter der in anderen Kollektiven untersuchten Teilnehmer sein. (48) Unterschiedliche Erkrankungsschwere als Ursache der Differenzen zwischen den Studienkollektiven ließen sich nur teilweise belegen, indem NT-proBNP als vergleichbarer standardisierter Biomarker nicht in allen observierenden oder Registerstudien bestimmt wurde. In ADHERE und OPTIMIZE-HF, sowie den zitierten RCTs wurden im Mittel höhere NT-proBNP-Konzentrationen beschrieben, sodass dort eine fortgeschrittene oder schlechter medikamentös behandelte Herzinsuffizienz im Vergleich mit dem MyoVasc-Kollektiv zu vermuten war, woraus sich prognoselimitierende Implikationen ergaben.

In vorliegender Analyse der HFpEF-Subkohorte der MyoVasc-Studie zeigte sich, dass alle vier untersuchten Biomarker beim HFpEF-Patienten prognostische Information hinsichtlich der Mortalität beinhalteten. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv war die Wertigkeit von MR-proADM in der HFpEF-Kohorte höher, als die der anderen untersuchten Biomarker. Konkordant zu den Ergebnissen in den anderen Phänotypen zeigten sich vergleichbare Schätzer für NT-proBNP und MR-proANP als Ausdruck des ähnlichen Sekretionsmechanismus.

Vergleichende Arbeiten, die das prognostische Potential der Biomarker in HFpEF-Patienten miteinander verglichen haben fehlten bisher, sodass der Vergleich mit bestehender Literatur schwierig war. Einen Ansatz zum zumindest partiellen Vergleich des untersuchten Kollektivs mit bisherigen Daten liefert eine Subanalyse aus I-PRESERVE, in der in ähnlichem multivariaten Modell $\log(\text{NT-proBNP})$ als kontinuierliche Variable in der Vorhersage der Mortalität in großem Kollektiv ($n=3260$) evaluiert wurde. Hier zeigt sich mit einer *Hazard ratio* pro Standardabweichung von 1,55 (95% CI 1,45 – 1,71, $p<0,001$) eine ähnliche Vorhersagekraft, wie in der vorliegenden Analyse, wodurch Vertrauen in die Reproduzierbarkeit der hier erhobenen Ergebnisse auf andere Kohorten entstand. (250)

Getrieben wurde die Überlegenheit von MR-proADM gegenüber den anderen humoralen Biomarkern durch die bessere Performance in der Vorhersage des nichtkardialen Todes und der Verteilung der Todesarten im Kollektiv. In vorliegender Analyse zeigte sich, dass unter den HFpEF-Patienten der Anteil des nichtkardialen Todes höher war, als der des kardialen Todes (51,1% versus 48,9%). Vergleichbare Daten lieferte eine italienische Kohortenstudie mit langem *Follow-up* (median 39 Monate). Hier wurde eine Gesamt-Mortalität von 23% in der HFpEF-Subkohorte gemessen. Hiervon wurden 62% nichtkardialer Ursache zugerechnet. Mit

höchstem Anteil von Tumorerkrankungen, gefolgt von respiratorischen Erkrankungen. Insgesamt wurden im Nachbeobachtungszeitraum 23% Todesfälle in der HFpEF-Subkohorte beobachtet. (251) Abweichend von der Verteilung dort zeigte sich japanischer Observationsstudie (JCARE-CARD) hingegen eine Dominanz des kardialen Todes auch in der HFpEF-Subkohorte (59% aller Todesfälle), jedoch war der Anteil an nicht kardialen Todesfällen auch in dieser Analyse höher als in der HFrEF-Subgruppe (28% vs. 18%, $p=0,021$). (252) Unterschiede zum MyoVasc Studienkollektiv bestanden im kürzeren Nachbeobachtungszeitraum. Daten aus großen RCTs zeigten, verglichen mit dem JCARE-CARD-Kollektiv eine ähnliche Verteilung zwischen kardialem und nichtkardialen Tod. (Anteil kardialer Todesfälle: *I-Preserve* 60%, *CHARM-preserved* 71%, *PEP-CHF* 72%, *DIG-preserved* 70%) (253) Als ursächlich für die Differenz in der Verteilung der Mortalität zwischen den RCTs, sowie dem japanischen Studienkollektiv und observierenden Kohortenstudien konnte der Beobachtungszeitraum (*CHARM-preserved* 3 Jahre, *DIG-preserved* 3 Jahre, *PEP-CHF* 2,2 Jahre und *I-Preserve* 4 Jahre, JCARE-CARD) hypothetisiert werden. Der Anteil des kardialen Todes am Gesamtversterben war auch in zitiertem italienischen Kollektiv in den ersten Monaten höher und nahm im Verlauf sowohl in der HFpEF- als auch in der HFmrEF- und HFpEF-Kohorte ab. (251) Ähnliches wurde zudem in einer amerikanischen Kohortenstudie im Rahmen des *Rochester Epidemiology Projects* beschrieben. (52)

Ein weiterer Erklärungsansatz war in der Definition der untersuchten Endpunkte zu finden. In RCTs wurde der Modus des Versterbens angegeben, während in der zitierten italienischen Kohortenstudie sowie im MyoVasc-Studienkollektiv die Ursache des Versterbens analysiert wurde. Aus Daten von TIME-CHF war ersichtlich, dass in selbigem Kollektiv die Definition über den Modus des Versterbens (zirkulatorisches Versagen als treibende Ursache für den kardialen Tod) zu höherer Rate an als kardial bedingt klassifizierten Toden führte, als die Betrachtung über die Ursache des Todes. (254) Vaduganathan et. al. diskutierten zudem eine diagnostische Unschärfe in der Definition der herzinsuffizienzbedingten Todesfälle als ursächlich für differierende Aufteilungen zwischen kardialem und nicht kardialen Tod zwischen verschiedenen Studienkollektiven. Anders als bei HFrEF-Patienten war bei HFpEF weniger das klassische Pump-Versagen, sondern zunehmende pulmonalvenöse Kongestion mit Rechtsherzversagen mit konsekutiver hepatischer und renal-venöser Stauung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium dominant. Durch Verschlechterung von Nieren- und Leberfunktion kam es zur Schädigung mehrerer Organsysteme, deren einzelnes Versagen folglich nicht stringent als sekundär kardialer Genese klassifiziert wurde. (255) Den beschriebenen Unterschieden Rechnung tragend waren die teils erheblichen Unterschiede im Anteil des nichtkardialen Todes in den verschiedenen Kohorten wahrscheinlich eher methodischer Natur, denn durch phänotypisch differente Kollektive bedingt. Hieraus ergab sich

eine Limitation dieser sowie aller anderen Studien in der Untersuchung von kardialen und nichtkardialen Todesursachen.

Eine weitere Aufschlüsselung des nichtkardialen Tods auf einzelne Organsysteme war auf Grundlage der untersuchten Daten nicht möglich, da statistische Effekte bei sich verringernder Fallzahl wahrscheinlicher werden. Interessant wäre in diesem Kontext gewesen, ob die Höhe der Biomarker insbesondere Verschlechterungen in einzelnen Organsystemen nach den Ergebnissen der linearen Regressionen und der bisherigen Literatur insbesondere pulmonale, renale und diabetische Komplikationen reflektierte. Hier wäre eine weitere Analyse notwendig, um den Modus der Überlegenheit von MR-proADM gegenüber den anderen humoralen Biomarkern in der Vorhersage des nichtkardialen Tods zu erklären.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Analyse, dass in HFpEF MR-proADM die beste Abschätzung der Mortalität in HFpEF bietet, wobei die globale Überlegenheit durch die deutlich verbesserte Vorhersage des nichtkardialen Tods sowie der Verteilung dieses im Phänotyp bedingt war. MR-proANP und NT-proBNP reflektierten hierbei besser den kardialen Tod.

HFmrEF

HFmrEF-Kohorten waren in der Literatur häufig inhomogen und tendierten je nach Zusammensetzung des Studienkollektivs, mehr mal den HFpEF-, mal den HFrEF-Kollektiven ähnlicher zu sein. Dies war in hohem Maße der Transition zwischen den anderen Phänotypen im Sinne einer Verbesserung der LVEF unter Herzinsuffizienztherapie beim HFrEF-Patienten, oder der zunehmenden systolischen Dysfunktion im Voranschreiten einer HFpEF begründet. (256) Aus diesen Mechanismen und der resultierenden Varianz in der Pathophysiologie der HFmrEF ergab sich, dass HFmrEF-Patienten deutlich seltener in großen RCTs untersucht wurden und entsprechend weniger Daten vorliegen.

Im Vergleich der Baseline-Charakteristika der HFmrEF-Subkohorte der MyoVasc-Studie konnte man Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu den anderen Phänotypen finden, die der These einer reinen Transitionsphase zwischen den Phänotypen, wie von anderen Autoren proklamiert, widersprachen. Zwar zeigte sich, dass in der Geschlechtsverteilung, bei Risikofaktoren wie Adipositas, arterieller Hypertonie und Rauchen sowie bei verschiedenen Komorbiditäten (Vorhofflimmern, COPD, pAVK) und der mittleren Konzentration der Biomarker (mit Ausnahme MR-proADM, welches ähnlich zu HFpEF ist) die HFmrEF-Patienten zwischen den HFrEF und den HFpEF-Patienten lagen, jedoch gab es auch Gemeinsamkeiten mit den anderen Phänotypen. Zum einen waren die HFmrEF-Patienten ähnlich alt wie die Probanden der HFrEF-Subkohorte. Auch die Rate an KHK, Dyslipidämie sowie der familiären

Vorbelastung für Myokardinfarkte und Schlaganfälle glich denen der HF_rEF-Patienten. Der Anteil der Diabetiker, Adipösen sowie der Probanden mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen und Tumorerkrankungen war hingegen denen der HF_pEF-Patienten ähnlicher. Ähnliche Verteilungen zwischen den Phänotypen wurden bereits im GWTG-Register sowie in TIME-CHF vorbeschrieben, wobei insbesondere in Letzterer ob der Schnittmenge kardialer Komorbiditäten (KHK und VHF), sowie ähnlicher Prognose eine größere Ähnlichkeit zur HF_rEF proklamiert wurde. (55, 247)

Hinsichtlich des klinischen *Outcomes* zeigte sich im MyoVasc-Studienkollektiv eine größere Ähnlichkeit zwischen den HF_pEF- und HF_{mr}EF-Subkohorten (Gesamt mortalität 18,1% in HF_pEF und 21,4% in HF_{mr}EF; Anteil des nicht kardialen Tods 51,1% in HF_pEF und 49,4% in HF_{mr}EF). In bereits zitiertem italienischen Vergleichskollektiv zeigte sich ebenfalls eine Dominanz des nichtkardialen Todes bei den HF_{mr}EF-Patienten. 54% der Todesursachen wurden als nicht-kardial klassifiziert, wobei wie in den anderen Phänotypen auch Tumorerkrankungen und respiratorische Erkrankungen für die überwiegende Zahl der nichtkardialen Todesfälle verantwortlich waren. Die Gesamtsterblichkeit lag mit 27% deutlich über der des MyoVasc-Studienkollektivs (21,4%). (251) Verglichen mit bisherigen Studien wiesen die HF_{mr}EF-Patienten im MyoVasc-Kollektiv ein vergleichbares klinisches Profil auf, jedoch waren die Mortalitätsraten geringer, wobei mittleres Alter, wie in der Diskussion der HF_pEF-Subkohorte aufgeführt, eine der treibenden Kräfte sein könnte (5 Jahres-Mortalität in GWTG 75,7%, 21,1% nach median 5,9 Jahren in MyoVasc, allerdings deutlich höheres Alter der Probanden in GWTG und Einschluss nach Hospitalisierung). (246)

Die Ergebnisse in der HF_{mr}EF-Sub-Kohorte zeigten sowohl für die Gesamt-Mortalität, als auch in der Differenzierung zwischen kardialen und nichtkardialen Todesursachen ein vergleichbares Muster der prädiktiven Werte der Biomarker mit der HF_pEF-Subkohorte. In der Vorhersage der Gesamt-Mortalität war MR-proADM den anderen humoralen Markern überlegen. MR-proANP und NT-proBNP zeigten ähnliche Schätzer, geringer als MR-proADM, jedoch höher als CT-proAVP. Aufgeteilt in kardialen und nichtkardialen Tod zeigte sich, dass die Überlegenheit von MR-proADM durch die verbesserte Vorhersage nichtkardialer Todesursachen bedingt war, indem die Vorhersage dieses besser abgebildet wurde und der Anteil von kardialen und nichtkardialen Todesfällen in dieser Subkohorte vergleichbar war (50,6% nichtkardial; 49,4% kardial).

Nachdem vergleichende Untersuchungen in HF_{mr}EF-Patienten fehlten, war über die Ursache und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nur zu spekulieren. Ein Punkt, der hierzu beitragen konnte, war, dass in vorliegender Untersuchung ähnliche extrakardiale Ursachen die Prognose des HF_{mr}EF- und des HF_pEF-Patienten bestimmten. Hinweise hierfür zeigten sich in der absoluten Höhe der Mortalität sowie in der Verteilung zwischen kardialen und nichtkardialen

Ursachen, in denen sich HFmrEF und HFpEF ähnlicher waren als HFmrEF und HFrEF. Des Weiteren war die Art und Schwere der kardialen Funktionsstörung der hier untersuchten HFmrEF-Subkohorte phänotypisch eher mit der HFpEF-Kohorte übereinstimmend. Gestützt wurde diese These durch die Verteilung kardialer Struktur- und Funktionsmarker (e/e' und LVMI), die zwischen der HFpEF- und der HFmrEF-Subkohorte geringere Differenzen zeigten als zur HFrEF-Subkohorte (**siehe Tabelle 2**). Dem folgend war die mediane Konzentration der Biomarker in der HFmrEF-Subkohorte der der HFpEF-Subkohorte ähnlicher.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kollektive war hierbei hingegen schwierig, da große Heterogenität zwischen den bisher untersuchten HFmrEF-Kollektiven hinsichtlich der Zusammensetzung sowie der Verteilung kardialer und nichtkardialer Todesursachen bestand wie in kürzlich publizierter Meta-Analyse von insgesamt ca. 600.000 Patientendaten verschiedener Kohortenstudien zu entnehmen war. Hier zeigte sich für nahezu jeden untersuchten klinischen Endpunkt eine hohe Heterogenität zwischen den Quellstudien. (257)

In vorliegender Analyse wurde ein Kollektiv untersucht, welches in klinischem Profil sowie im *Outcome* sich den HFpEF-Patienten ähnlicher zeigte. Hieraus ist ein ähnlicher zugrundeliegender Pathomechanismus zu postulieren. Betrachtete man die Ergebnisse der RCTs zur gängigen Herzinsuffizienzmedikation, erschien es möglich, dass dies nicht unbedingt repräsentativ ist. So konnten in Medikamentenstudien für Sacubitril/Valsartan, sowie für Spironolacton Prognoseverbesserungen bei HFmrEF-Patienten nachgewiesen werden, nicht aber bei HFpEF-Patienten. (21, 258) Hieraus wurde eine dem HFrEF-Patienten ähnlichere Pathophysiologie postuliert. Darin reflektierte sich die Heterogenität des Phänotyps.

In der Betrachtung von MR-proANP und NT-proBNP und deren prädiktivem Wert zeigte sich entgegen der Ergebnisse in der gesamten Stichprobe sowie den anderen Phänotypen, dass, bei gleicher Wertigkeit in der Gesamtmortalität MR-proANP schlechter den kardialen, jedoch besser den nichtkardialen Tod vorhersagen konnte als NT-proBNP. In der Literatur ist ein Vergleich von MR-proANP und NT-proBNP in HFmrEF-Patienten nicht beschrieben, sodass adäquate Vergleichspunkte fehlten. Hier war zu hypothetisieren, dass über NT-proBNP als Marker ventrikulärer Dilatation der Pathomechanismus der systolischen Dysfunktion und des konsekutiven Vorwärtsversagens des Herzens besser abgebildet wurde als über MR-proANP als Marker für atrialen Stress. (167) Den bereits zitierten limitierenden Überlegungen Vaduganathan et. al. folgend konnten Zeichen des kardialen Vorwärtsversagens, im Gegensatz zu sekundärem Organschaden bei chronischer Stauung eher kardialen Ursprung zugerechnet werden. (255) Dem folgend reflektierte MR-proANP durch den Sekretionsmechanismus der atrialen Dehnung eher als NT-proBNP den Pathomechanismus des Rückwärtsversagens und des sekundären Organschadens aus gemischt systolisch-

diastolischer Dysfunktion. Dieser hätte in der Folge als nichtkardial fehlgedeutet werden können. Dies hätte neben statistischen Effekten bei geringer Eventzahl (~40 für kardialen und nichtkardialen Tod) zur diskrepanten Beobachtung in der HFmrEF-Kohorte beitragen können.

Zusammenfassend war zu postulieren, dass die Einordnung der HFmrEF hinsichtlich beeinflussender Determinanten, pathophysiologischem Verlauf und prognostischer Implikation weiterer Forschung mit strikter Phänotypisierung und nachvollziehbarer Auswertung zur Prognoseverbesserung und Verschlechterung beitragender Faktoren bedurfte.

HFrEF

Im MyoVasc-Studienkollektiv zeigte sich, verglichen mit den anderen Phänotypen, dass die Probanden mit diagnostizierter HFrEF im Mittel jünger waren und der Anteil der Männer in diesem Kollektiv höher war. Mit ~15 % war der Anteil an Frauen in der hier untersuchten Kohorte geringer als in vielen großen RCTs oder Registerstudien. (50, 67, 78) Verglichen mit den Teilnehmern der HFpEF- und HFmrEF-Subkohorten hatten die Teilnehmer mit diagnostizierter HFrEF mehr Komorbiditäten mit höheren Prävalenzen von Diabetes mellitus, COPD und chronischer Nierenfunktionsstörung. Zudem war die Rate an Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung höher als in den anderen Phänotypen. Im Vergleich der absoluten Prävalenzen mit denen in gut phänotypisierten Kohortenstudien, wie OPTIMIZE-HF oder der *National Cardiovascular Data Registry* PINNACLE zeigten sich ähnliche Prävalenzen für genannte Komorbiditäten. (50, 259)

Während des *Follow-Up* verstarben 40,5% der HFrEF-Patienten. 60,4% der Todesursachen wurden hierbei als kardial bedingt gewertet. Verglichen mit bisherigen Daten zeigten sich Unterschiede. So berichten Shah et. al. aus GWTG-HF von einer 5-Jahres-Mortalität von 75,7% und somit deutlich schlechterem Überleben als in der MyoVasc-Studie. Mögliche Gründe für unterschiedliche Mortalitätsraten in den beiden Studien waren zum einen in der Altersstruktur der Kohorte zu suchen (im Mittel 79 Jahre in GWTG vs. 66 Jahre in MyoVasc). Zudem waren die Studienteilnehmer in GWTG-HF schwerer kardial vorerkrankt (mittlere LVEF 28% vs. ~32% in MyoVasc; mittleres NT-proBNP 8845 pg/ml in GWTG) und zeigten höhere Raten an COPD und Diabetes mellitus. (246) Verglichen mit den HFrEF-Patienten, die in JCARE-CARD untersucht wurden, waren ähnliche Mortalitätsraten zu verzeichnen (8,08 % pro Jahr in JCARE-CARD; 6,9% in MyoVasc). (260) Vergleicht man die Komorbiditäten der Kohorten zeigten sich lediglich geringere Abweichungen zwischen MyoVasc und JCARE-Card sowie zwischen JCARE-CARD und GWTG-HF in der Prävalenz von prognoserelevanten Komorbiditäten (chronische Nierenerkrankungen, COPD, Diabetes mellitus und KHK), bei jedoch deutlich höherer Mortalitätsrate in GWTG-HF. Im Vergleich der Altersstruktur glichen

sich MyoVasc und JCARE-CARD hingegen, sodass der Unterschied zu GWTG-HF mutmaßlich dem unterschiedlichen Alter der Studienteilnehmer geschuldet war. Daten aus RCTs lieferten Mortalitätsraten, welche mit denen der MyoVasc-Studienkohorte vergleichbar waren. So zeigten sich in *Outcome-Trials* für Enalapril und Eplerenon jährliche Mortalitätsraten von ~ 7,5%. (67, 78) Vergaro et. al. beschrieben in einer italienischen Kohortenstudie eine Mortalität von 41% im median 39-monatigen Nachbeobachtungszeitraum. (251) Abweichungen zum MyoVasc-Kollektiv waren hier wahrscheinlich schwererer kardialer Dysfunktion zuzuschreiben, da sowohl die mittlere LVEF geringer war, als auch das mittlere NT-proBNP bei Einschluss etwa dreifache Höhe hatte. Zusammenfassend schienen die Probanden der MyoVasc-Kohorte Morbidität und Mortalität in HFrEF-Patienten zuverlässig abzubilden.

In weiterer Analyse zeigte sich, dass 60,6% der Todesfälle in der HFrEF-Subkohorte kardialer Genese zuzurechnen waren. In bereits zitiertem italienischen Vergleichskollektiv wurde mit 65% der Todesfälle ein ähnlicher Anteil vorbeschrieben. (251) Beide Studien erhoben einen geringeren Anteil an kardiovaskulären Todesursachen als in RCTs vorbeschrieben wurde (CHARM: 83% kardiovaskuläre Todesursachen in HFrEF; 81 % in RALES, 89% in SOLVD). (67, 78, 261) Ursächlich hierfür konnten zum einen unterschiedliche Definitionen der Todesursachen zwischen „Modus des Todes“ und „Ursache des Todes“ sowie Unterschiede in der Dauer des Nachbeobachtungszeitraums gesehen werden, wobei nach längerer Nachbeobachtung der Anteil an nichtkardialen Todesursachen zunahm. Signifikante Unterschiede in der Verteilung der Komorbiditäten und im Grad der ventrikulären Einschränkung ergaben sich nicht signifikanter Weise.

In der Sub-Kohorte der HFrEF-Patienten zeigte sich im Kontrast zu den Ergebnissen in der HFpEF- und HFmrEF-Sub-Kohorte eine prognostische Überlegenheit von MR-proANP über die anderen Biomarker hinsichtlich der Vorhersage der Mortalität, wobei CT-proAVP, wie bereits im Gesamt-Kollektiv die geringsten Schätzer aufwies. MR-proANP zeigte sich jedoch, anders als in HFpEF und HFmrEF-Patienten NT-proBNP unterlegen (HR 1,95 vs. HR 2,14).

Zu differierenden Ergebnissen kamen von Haehling et.al. in multizentrischer Analyse von insgesamt 501 HFrEF-Patienten, welche in einem *Follow-up* von 12 Monaten untersucht wurden. Verglichen wurde hier MR-proADM mit NT-proBNP. Die in diesem Trial untersuchten Patienten waren vergleichbar alt (63 ± 11 Jahre vs. $66.3 \pm 10,5$ Jahre) und hatten geringfügig geringere mittlere Konzentrationen der Biomarker bei Einschluss (MR-proADM = 0,64 (0,49-0,87) nmol/l, NT-proBNP = 878 (348-2480) pg/ml vs. MR-proADM = 0,85 (0,70-1,11) nmol/l, NT-proBNP = 1219 (542-2643) pg/ml). Die Autoren verglichen ein Basis-Modell (LVEF, Alter, Kreatinin und NYHA-Klasse) mit der Kombination dieses Basismodells mit NT-proBNP und/oder MR-proADM mit dem Resultat, dass durch Hinzunahme der Biomarker das Modell

verbessert wurde. Eine Addition von MR-proADM zum NT-proBNP-Modell war zudem in der Lage, die prognostische Wertigkeit zu erhöhen, während die Addition von NT-proBNP das MR-proADM-Modell nicht verbessern konnte. Zudem war das Basis-Modell mit MR-proADM präziser als das mit NT-proBNP (*p for difference* < 0,001). (154) Die hier errechneten Daten zeigten jedoch eine Überlegenheit von NT-proBNP. Eine mögliche Erklärung hierfür fand sich in der Schwere der Symptomatik, indiziert anhand der NYHA-Klassifikation. Verglichen mit dem MyoVasc-Studienkollektiv waren die Probanden schwerer symptomatisch (NYHA II 44%, NYHA III+IV 47% vs. NYHA II 36,4%, NYHA III + IV 24,5% in MyoVasc), bei jedoch geringeren Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide. Dies ließ die Hypothese zu, dass in dem dort untersuchten Kollektiv die HFrEF-Patienten kardial weniger schwer erkrankt, oder besser medikamentös eingestellt gewesen seien und die Schwere der Symptomatik durch Komorbiditäten wie Lungenpathologien determiniert sein konnte. Anders als in vorliegender Analyse adjustierten von Haehling et.al. nicht für pulmonale Pathologien. Ein anderer potentiell für die Unterschiede verantwortlicher Faktor war methodischer Natur. Von Haehling et.al. untersuchten einen relativ kurzfristigen Zeitraum von 12 Monaten, während in der vorliegenden Analyse ein deutlich längerer Zeitraum nachuntersucht wurde. Eine Überlegenheit von NT-proBNP versus MR-proADM in der Vorhersage der Mortalität, insbesondere in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 12 Monaten, wurde bereits im GISSI-Trial nachgewiesen. (157)

Ähnliche Ergebnisse wie von Haehling lieferten Adlbrecht et. al. in einer multizentrischen österreichischen Studie, in der 786 HFrEF-Patienten über zwei Jahre nachbeobachtet wurden. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit in der Mortalitätsprädiktion von MR-proADM versus NT-proBNP (HR 1,74 (CI 95% 1,35-2,23) für MR-proADM und HR 1,32 (CI 95% 1,16-1,50) für NT-proBNP). Verglichen mit dem MyoVasc-Studienkollektiv waren die dort untersuchten Patienten jünger ($56,6 \pm 11,4$ Jahre), schwerer kardial erkrankt (LVEF $25,3 \pm 10,4$ % vs. $31,5 \pm 6,8$ % in MyoVasc), hatten höhere mittlere Biomarker-Konzentrationen und waren schwerer symptomatisch (NYHA II 24%, NYHA III + IV 63 %). (155) Hieraus ließ sich postulieren, dass MR-proADM bei fortgeschrittener HFrEF an prognostischer Bedeutung über NT-proBNP hinaus gewänne und Unterschiede zwischen MyoVasc-Daten und bisherigen Daten der Krankheitsschwere geschuldet sein könnten. Mechanistisch konnte dieses durch zunehmende Endorganhypoxie bei schwerer Herzinsuffizienz und entsprechend erhöhter Freisetzung von MR-proADM verstanden werden. Gestützt wurde die These von der Verwendbarkeit von MR-proADM als prognostisch relevanter Biomarker in anderen lebensbedrohlichen Krankheitsbildern mit Endorganischämie wie z.B. einer Sepsis. Hiergegen sprachen jedoch Daten von Patienten mit fortgeschrittener HFrEF, welche zur Transplantation gelistet wurden. Hier war NT-proBNP ein wesentlich besserer Mortalitätsprädiktor. (262) Im Kontext der fortgeschrittenen HFrEF wurden MR-proANP und CT-proAVP nicht vergleichend untersucht.

Anhand der pathophysiologischen Zusammenhänge war anzunehmen, dass MR-proANP etwas geringere Informationen wie NT-proBNP beinhalten könnte. Die Annahme fußte darauf, dass die atriale Dilatation bei fortgeschrittener HFrEF mit oft koinzidenter funktioneller oder struktureller Mitralklappeninsuffizienz weit fortgeschritten ist und die basale MR-proANP-Konzentration weniger steigerbar wäre als die von NT-proBNP bei zunehmendem ventrikulären Dehnungsstress. Im Kontext der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mit geringem Herzzeitvolumen und entsprechend sinkendem Blutdruck wäre für CT-proAVP ein hoher prognostischer Wert anzunehmen gewesen.

Eine im Licht bisheriger Erkenntnisse wahrscheinliche Erklärung für die differenten Ergebnisse zwischen den bisherigen Studien und vorliegenden Daten ergab sich aus methodischen Limitationen in den Arbeiten von Haehling und Adlbrecht. Limitiert wurden die Ergebnisse durch schmale Adjustierungen für mögliche *Confounder*. Diabetes mellitus, Vorhofflimmern oder das Vorliegen einer KHK oder COPD wurden hierbei nicht berücksichtigt. Hierbei handelte es sich um häufige und prognostisch relevante Nebendiagnosen des Herzinsuffizienzpatienten (243, 263), sodass die Überlegenheit von MR-proADM versus der natriuretischen Peptide in diesen Studien dem Einfluss dieser Komorbiditäten auf den Biomarker und den Endpunkt geschuldet sein könnte. Zudem hat die Relation zwischen kardialen und nicht kardialen Tod in der Kohorte eine Rolle spielen können. Während bei den HFpEF- und HFmrEF-Probanden nichtkardiale Ursachen überwogen, war der Anteil des kardialen Todes in der HFrEF-Kohorte höher. Da in den vergleichbaren Untersuchungen keine Angabe zum Modus des Todes gemacht wurde, ließ sich die These, der Anteil von kardialen zu nicht kardialen Tod differiere zwischen den Kohorten nur hypothetisieren, nicht beweisen.

Daten für CT-proAVP in chronisch stabiler HFrEF sind rar. Balling et.al. verglichen die NT-proBNP und CT-proAVP in einem dänischen Kollektiv von 340 Patienten hinsichtlich der Vorhersage des kombinierten klinischen Endpunkts aus Versterben und Hospitalisierung in einem 24-monatigen *Follow-up*. CT-proAVP zeigte hierbei einen von NT-proBNP unabhängigen prognostischen Wert, jedoch waren wie in aktuell vorliegenden Daten die Schätzer geringer als die von NT-proBNP. (115) Zu differenten Ergebnissen kommen Neuhold et. al., die in einem Kollektiv von 786 HFrEF-Patienten eine Überlegenheit von CT-proAVP gegenüber NT-proBNP nachweisen konnten. (205) Ursächlich für die Unterschiede zwischen den Kollektiven könnte insbesondere die Erkrankungsschwere sein. In der von Neuhold et.al. untersuchten Kohorte war der Anteil der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, gemessen an der Einschränkung der LVEF sowie der NYHA-Funktionsklasse deutlich höher als im hier untersuchten MyoVasc-Studienkollektiv (mittlere LVEF bei Neuhold et.al. 26% \pm 12%, Anteil an NYHA III/ IV > 60%). Zudem war, mutmaßlich im Kontext der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz der mittlere systolische Blutdruck geringer als im MyoVasc-Kollektiv (110 mmHg systolisch vs. 123,7 mmHg). Im Kontext des hauptsächlichen Sekretionsmechanismus

von CT-proAVP beim Herzinsuffizienten durch Hypotonie und dem nachweislich erhöhten Mortalitätsrisikos bei Hypotension war der Unterschied der Studienergebnisse zwischen MyoVasc und Neuholds Analyse hierüber erklärbar. (47)

Die Differenz zwischen MR-proANP und NT-pro BNP, welche bei den HFrEF-Patienten zum ersten Mal in dieser Größe auftrat, verdiente eine weitere Diskussion. Mögliche Erklärung hierfür lieferte die Pathophysiologie der HFrEF, im Zuge derer eine linksventrikuläre Dilatation mit konsekutiver Erhöhung der Wandspannung zu beobachten ist. (63) Hierdurch wurde im Kontrast zu den anderen Phänotypen, in deren Pathophysiologie insbesondere atriale Dehnung durch erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke für die Sekretion natriuretischer Peptide in nahezu äquivalenter Stöchiometrie verantwortlich war, in Richtung ventrikulärer Sekretion und hiermit in Richtung BNP verschoben. (167) Gestützt wurde diese These durch die Höhe der Biomarkerkonzentrationen in der MyoVasc-Kohorte. Während die mittlere MR-proANP-Konzentration in HFrEF etwas über doppelt (Faktor 2,19) so hoch ist wie in der HFpEF-Subkohorte (Faktor 3,1 in HFmrEF), liegt der Faktor für NT-proBNP bei 6,1. Linksventrikuläre Dilatation wurde beim HFrEF-Patienten als prognosebestimmender Parameter gezeigt, indem insbesondere das pro-arrhythmogene Potential dilatierter Kardiomyozyten relevant war. (264)

Wie bereits in den anderen Phänotypen sowie im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass der kardiale Tod besser durch natriuretische Peptide vorhergesagt wurde als durch MR-proADM und CT-proAVP. Abweichend zu den Ergebnissen, sowohl für *Stage C/D* als Gesamtkollektiv, als auch in der HFpEF- und HFmrEF-Subkohorte, zeigte sich in der Betrachtung des nicht-kardialen Todes keine Überlegenheit von MR-proADM versus der natriuretischen Peptide. Diese verdiente weitere Diskussion, zumal die Vorhersage des nichtkardialen Todes bei HFrEF-Patienten in der Literatur unzureichend beleuchtet wurde. Zum einen konnte man ein statistisches Phänomen bei geringer Fallzahl (n=54) als ursächlich betrachten, jedoch hätte diese Implikation auch die Analysen der anderen Phänotypen beeinflusst, da mit 64 in der HFpEF und 40 Fällen in HFmrEF nicht relevant mehr Fälle untersucht wurden. Dem Rechnung tragend wurde in den Modellen nur für Alter und Geschlecht adjustiert, wodurch auch bei vergleichsweise geringer Fallzahl eine verwertbare Aussage resultieren sollte. Ein der Pathophysiologie Rechnung tragenden Erklärungsansatz stellte selbige Überlegung dar, die Vaduganathan et. al. als Limitation für die Unterscheidung zwischen nichtkardialen und kardialen Tod bei HFpEF anstellten. Bei schwerer Linksherzinsuffizienz, insbesondere in chronischer Dekompensation kam es neben dem zirkulatorischen Pump-Versagen und resultierender Ischämie von Endorganen zur chronischen Stauung von Leber und Nieren mit konsekutiver Funktionseinschränkung und multisystemischem Versagen. War diese, anders als bei der HFpEF nicht durch primär erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke, sondern durch sekundär erhöhte Drücke bei linksventrikulärer Dilatation bedingt wären natriuretische Peptide als Marker der myokardialen Wandspannung hier dominanter als in HFpEF. Somit hatte auch

eine fehlerhafte Klassifikation auf Grund sekundärer Effekte ursächlich für die Unterschiede zwischen den Phänotypen sein können. Möglicher Hinweis hierauf bestand anhand der reinen Anzahl der Events. Bei 343 HF_rEF-Patienten traten 54 nicht-kardiale Todesfälle auf, während bei 720 HF_pEF-Patienten 64 zu verzeichnen waren. Vergleicht man den Anteil nichtkardialer Todesfälle in der MyoVasc-Kohorte mit dem anderer Kohorten, war dieser hier höher.

Verschlechterung der Herzinsuffizienz

In vorliegenden Daten zeigte sich über das klinische Profil und kardiovaskuläre Risikofaktoren hinausgehend, dass alle untersuchten Parameter prognostische Information für die Verschlechterung der vorbestehenden symptomatischen Herzinsuffizienz (definiert als Komposit-Endpunkt aus Hospitalisierung und kardialen Tod) hatten. Hierbei waren die resultierenden Schätzer für MR-proANP in vergleichbarer Höhe mit dem Goldstandard NT-proBNP, während CT-proAVP und MR-proADM als Parameter nicht oder nicht ausschließlich kardialen Ursprungs geringere Schätzer aufwiesen. In der weiteren Differenzierung zeigte sich, dass dies für beide Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ galt. Unterschiede hinsichtlich der Vorhersage des kardialen Todes zwischen den Biomarkern wurden bereits diskutiert. Im Folgenden wollten wir uns mit der Hospitalisierung beschäftigen. Bisherige Publikationen die prognostische Wertigkeit der Biomarker hinsichtlich zukünftiger Hospitalisierung betreffend waren bis dahin limitiert.

In vergleichsweise kleinem Kollektiv von 286 Patienten, welche in Folge kardialer Dekompensation stationär aufgenommen wurden, verglichen Molvin et.al. NT-proBNP, CT-proAVP, MR-proADM und zusätzlich Cystatin C und CT-proET1 hinsichtlich Vorhersage einer Re-Admission in der Klinik. Unter den untersuchten Parametern zeigte sich nach Adjustierung für gängige Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und NYHA-Funktionsklasse bei Admission lediglich NT-proBNP als prognostisch signifikanter Biomarker. MR-proANP wurde nicht untersucht. (112) Analog hierzu zeigte sich auch in den Daten des MyoVasc-Studienkollektivs eine bessere Abschätzung durch natriuretische Peptide. Entgegen der Daten von Molvin et.al. war jedoch auch eine Vorhersage durch MR-proADM und CT-proAVP möglich. Eine Hypothese zur Erklärung der unterschiedlichen Resultate leitete sich aus der Zeit des *Follow-Up* ab. Molvin et.al. hatten mit im Mittel 17 Monaten ein bedeutend kürzeres *Follow-up* als in der MyoVasc-Studie. Hieraus konnte hypothetisiert werden, dass durch das längere *Follow-up* längerfristig zur Verschlechterung der kardialen Funktion führende vaskuläre und metabolische Prozesse, reflektiert durch MR-proADM und CT-proAVP, eher zum Tragen kommen als in kürzerem Nachbeobachtungszeitraum. Ferner war bei geringer Fallzahl und breiter Adjustierung, sowohl in der von Molvin et. al. analysierten Kohorte, als

auch in dieser Analyse, ein statistisches Phänomen als Ursache der differenten Ergebnisse denkbar.

Im Vergleich in den verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz zeigte sich, wie auch im Gesamtkollektiv, dass in jeder untersuchten Subgruppe die Vorhersage einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz präziser von MR-proANP vorhergesagt wurde als durch MR-proADM und CT-proAVP. Für die weitere Betrachtung dessen ist eine differenzierte Betrachtung der hierin zusammengefassten klinischen Endpunkte (i.e. kardialer Tod und HF-Hospitalisierung) entscheidend. Wie bereits zuvor darlegt und diskutiert, war MR-proANP in der Vorhersage des kardialen Tods den vaskulären Biomarkern überlegen, woraus sich zum Teil die bessere Vorhersage des kombinierten Endpunkts ergab. In der Betrachtung der Schätzer für die Vorhersage einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung in den Phänotypen zeigte sich ein differentes Muster. So zeigten sich in der Subgruppe der HF_rEF-Patienten keine relevanten und in der Subgruppe der HF_{mr}EF-Probanden nur geringe Unterschiede zwischen den Biomarkern. Hieraus folgend war in diesen Subgruppen die Überlegenheit von MR-proANP (und NT-proBNPs) in der Vorhersage des kombinierten Endpunkts allein durch die Vorhersage des kardialen Tods bedingt. In der Vorhersage der HI-Hospitalisierung in der HF_pEF-Kohorte zeigten sich NT-proBNP und MR-proANP den vaskulären Biomarkern gegenüber deutlicher überlegen. Als ursächlich für die prädiktiven Eigenschaften natriuretischer Peptide in HF_pEF wurde unter anderem das Vorliegen und die graduelle Ausprägung einer subklinischen systolischen Dysfunktion in HF_pEF-Patienten diskutiert. Auch wenn diese in Ruhe nicht oder nur in geringem Ausmaß echokardiographisch quantifizierbar ist, zeigte sich unter Belastung in Folge von Nachlaststeigerung, positiver Chronotropie und herabgesetzter ventrikulärer Compliance durchaus eine systolische Dysfunktion. Diese resultiert in erhöhter Wandspannung des linken Ventrikels. (29, 41) Dieser folgend wurde zu humoralen Gegenregulation NT-proBNP sezerniert, sodass dieses auch im Kollektiv der HF_pEF-Patienten als Surrogat für die kardiomyozytäre Dehnung firmiert. (39) In der Konsequenz dieses Pathomechanismus wurde NT-proBNP zudem als signifikanter Prädiktor für die Verschlechterung der LVEF in HF_pEF-Patienten im weiteren Krankheitsverlauf nachgewiesen. Park et.al. zeigten, dass ehemalige HF_pEF-Patienten mit nun schlechterer LVEF im Vergleich mit denen, die eine stabile LVEF im *Follow-up* hatten, zum einen höhere mittlere NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen und zum anderen auch echokardiographisch bereits bei Baseline auffällig waren. Das E/e'-Verhältnis, sowie das enddiastolische Volumen waren hierbei signifikant differierend zwischen den Patienten mit weiterhin erhaltener und denen mit im Verlauf reduzierter LVEF. (37) Klinisch war das Vorliegen einer KHK prognostisch ungünstig. Hinsichtlich des *Outcomes* waren Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten in der Gruppe derer mit im Verlauf reduzierter LVEF signifikant höher als im Vergleichskollektiv. (37) Bezogen auf die Ergebnisse der MyoVasc-Studie waren

hier interessante Determinanten des ungünstigen *Outcomes* beim HFpEF-Patienten zu diskutieren. In den Ergebnissen der Regressionsanalysen waren die von Park et.al. beschriebenen klinischen Parameter (e/e' , LVEDV und Vorliegen einer KHK) mit der Höhe der natriuretischen Peptide und nur im geringeren Maße mit CT-proAVP und MR-proADM assoziiert, wodurch sich ein Link zwischen MR-proANP und NT-proBNP und schlechterer Prognose bei HFpEF-Patienten ergab. Daraus ließ sich, durch bisherige Studien fundiert, hypothesieren, dass treibender Faktor dieser die Verschlechterung der systolischen Funktion war. Gestützt wurde diese These durch die Ergebnisse in der Subkohorte der HFmrEF-Probanden, die wie bereits zuvor gezeigt in ihrem klinischen Profil der HFpEF-Subkohorte ähnelte. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Vorhersage der Hospitalisierung durch MR-proANP, MR-proADM und CT-proAVP, jedoch eine bessere Vorhersage durch NT-proBNP. Bei sonst ähnlichem klinischen Profil waren die Unterschiede zwischen der HFmrEF- und HFpEF-Subkohorte insbesondere in der divergenten systolischen Funktion, reflektiert durch NT-proBNP zu finden. Bereits in großen Registerstudien wie dem GWTC-HF-Register wurde ein inverser Zusammenhang zwischen LVEF und Frequenz der Hospitalisierung beschrieben. (246) Diese erhöhte Frequenz bestätigt sich auch in *Outcome*-Daten der MyoVasc-Studie. Ob und inwieweit die Reduktion der LVEF und damit der Wechsel des Phänotyps treibend für die Endpunkte „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ bzw. „HF-Hospitalisierung“ sind, war anhand der untersuchten Daten nicht zu belegen und bedurfte weiterer Analyse der sequentiellen echokardiographischen Daten des *Follow-Up*.

Ein weiterer Erklärungsansatz für schlechtere Performance von MR-proADM und CT-proAVP hinsichtlich der Vorhersage der Hospitalisierung in HFpEF und HFmrEF ergab sich aus Daten zu klinischen Parametern des ASIAN-HF-Registers, in dem insgesamt mehr als 6600 Probanden eingeschlossen wurden. Tay et. al. beschrieben chronische Niereninsuffizienz, KHK, Diuretikatherapie und vorhergehende Hospitalisierung als klinische Determinanten, die unabhängig vom Phänotyp relevant für Hospitalisierung waren. In HFrEF-Patienten zeigte sich überdies eine erhöhte Herzfrequenz sowie geringer systolischer Blutdruck relevant, während bei HFpEF-Patienten das Vorliegen von Vorhofflimmern signifikanten Einfluss auf den Endpunkt hatte. (266) Hieraus ließ sich zumindest für die Überlegenheit von NT-proBNP in der Subkohorte der HFpEF-Patienten eine partielle Erklärung ableiten, indem beim Vorliegen von Vorhofflimmern die Konzentrationen der natriuretischen Peptide stärker beeinflusst wurden (vergleiche lineare Regressionsmodelle der Biomarker) als die der vaskulären Biomarker. Die natriuretischen Peptide haben somit als ein Surrogat für das prognostische relevante Vorhofflimmern höheren Vorhersagewert in HFpEF als in HFrEF haben können.

Entgegen der Ergebnisse des Gesamt-Kollektivs sowie in HFpEF zeigten sich die natriuretischen Peptide den vaskulären Biomarkern in der HFrEF-Subkohorte nicht überlegen. Zur Einordnung dieser anhand bisheriger Resultate nicht zu erwartender Ergebnisse bot sich

zunächst der Vergleich mit Daten des PARADIGM-HF-Trials an, in denen sich in ähnlichem Studienkollektiv vergleichbare *Hazard ratios* für die Erhöhung der NT-proBNP-Konzentration um eine Standardabweichung zeigten. (267) Durch diese Ähnlichkeit in zwei großen Kohorten entstand Vertrauen, dass die Ergebnisse zumindest in ihrer Höhe nicht durch ein rein statistisches Phänomen hervorgerufen wurden und eine Übertragbarkeit anzunehmen war. Zunächst war eine methodische Ursache in der Einordnung der Hospitalisation als herzinsuffizienzbedingt zu diskutieren. Es war denkbar, dass bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion eher als bei denen mit erhaltener Funktion eine Verschlechterung der renalen oder pulmonalen Situation auf die Herzinsuffizienz zurückgeführt wurde, während in der Gruppe der HFpEF-Probanden eher klassische kardiale Symptome vorliegen hätten müssen, dass diese als herzinsuffizienzbedingt gewertet worden wäre. Durch bessere Abbildung nicht extrakardialer, jedoch prognoserelevanter Komorbiditäten ließ sich postulieren, dass MR-proADM und CT-proAVP ähnliche Schätzer zeigten, da anhand pathophysiologischer Überlegungen eine verbesserte Vorhersage durch natriuretische Peptide anzunehmen war, indem die kardiomyozytäre Dehnung sowohl im Vorhof, als auch im Ventrikel mit der Kongestion direkt zusammenhing. Entsprechend war zu erwarten gewesen, dass bei höheren Konzentrationen der natriuretischen Peptide eher eine Hospitalisierung folgte. Jedoch auch über die Methodik heraus ergaben sich aus der Literatur Erklärungsansätze.

Bereits im Zuge der Resultate der HFpEF- und HFmrEF-Subkohorte wurde ein unterschiedlicher Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hospitalisierung (266) und der Zusammenhang dieses mit den Biomarkerkonzentrationen diskutiert. So zeigte sich Vorhofflimmern bei HFrEF-Patienten als weniger relevant für die Hospitalisierung. Jedoch war hierdurch nur der Unterschied zwischen den Phänotypen, nicht die Äquivalenz der untersuchten Biomarker ableitbar. Eine Hypothese hierfür war, dass beim HFrEF-Patienten anders als bei den anderen Phänotypen die Veränderung der kardialen Funktion (vornehmlich reflektiert durch natriuretische Peptide) sowie die Beeinträchtigung anderer kritischer Organsysteme (Niere, Lunge, reflektiert durch CT-proAVP und MR-proADM) in äquivalenter Weise für die HF-Hospitalisierung hätten verantwortlich sein können. Gestützt wurde diese These durch die Items eines klinischen Scoring-Systems zur Vorhersage der Hospitalisierung bei HFrEF-Patienten, die Cubbon et.al. in Daten zweier amerikanischer Kohorten untersuchten und validierten. Klassische kardiale Marker, assoziiert mit der Höhe natriuretischer Peptide wie VHF, LVEDD und LVEF, waren in diesem Modell keine signifikanten Prädiktoren. (268) Als signifikant stellte sich neben der NYHA-Klasse das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II, radiologisch nachweisbare pulmonale Kongestion sowie bisherige Hospitalisierung heraus. Von den in diesem Modell selektierten Parametern hatten insbesondere Kongestion und Diabetes mellitus Typ II das Potential, die Mechanismen hinter den Resultaten der MyoVasc-

Studie zu beleuchten. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigte in der linearen Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zu CT-proAVP und MR-proADM, nicht jedoch zu MR-proANP und NT-proBNP, sodass die bessere Abbildung dieses zur Äquivalenz der Biomarker in der Vorhersage der HF-Hospitalisierung beitragen könnte. In Daten des CHARM-Programms konnte überdies nachgewiesen werden, dass der Einfluss von Diabetes mellitus auf das *Outcome* in HFrEF höher ist als in HFpEF, wodurch die These, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus die Ergebnisse mit erklären konnte, bestärkt wurde. (269)

Ein weiterer im von Cubbon et. al. beschriebenen Score signifikanter und in bisheriger Literatur insbesondere mit der Höhe von ADM assoziierter Parameter war die (pulmonale) Kongestion. Periphere Ödeme und pulmonale Stauung gehören zudem zu den häufigsten klinischen Symptomen bei HF-Hospitalisierung. Implikationen auf die Höhe der in dieser Analyse untersuchten Biomarker ergaben sich hierbei aus einer Analyse von Ter Maaten et. al., die in > 2000 akut kardial dekompensierten Patienten zeigten, dass ADM besser als NT-proBNP mit dem Grad der peripheren und zentralen Stauung korrelierte. (10) Hierdurch war, bezieht man die Präsentationsdiagramme der einzelnen Phänotypen mit ein, einer der Mechanismen für den prädiktiven Wert von MR-proADM auf die Hospitalisierung zu hypothetisieren. Jedoch ließen sich hierdurch nicht die Unterschiede zwischen den Phänotypen erklären, da sich der Anteil und die Graduierung der Kongestion hier nicht signifikant unterschied. (270)

In der Diskussion der Ursachen für die Äquivalenz der Biomarker in der Vorhersage der Hospitalisierung bei HFrEF waren zudem die klinischen Determinanten der Biomarker zu bewerten. Eine dieser Mortalität und Hospitalisierung determinierender Komorbiditäten mit in aktueller Analyse nachweisbarem Einfluss auf die Höhe der humoralen Biomarker war eine reduzierte Nierenfunktion. Daten des ADHERE- sowie des Swede-HF-Registers konnten die prognostische Bedeutung der chronischen Niereninsuffizienz in großen Kollektiven nachweisen (271, 272), wobei insbesondere der von Löfman et.al. beschriebenen zwischen den HF-Phänotypen differenzierenden Betrachtung Beachtung zukommen sollte. In dieser zeigte sich, dass, obwohl die Inzidenz an Nierenfunktionsstörungen in HFpEF höher war als in HFrEF, jedoch der prädiktive Wert in HFrEF höher ist. Als Hypothese hierfür wurde pathophysiologisch die Kombination aus zum einen renovenöser Stauung im Sinne des kardialen Rückwärtsversagens und zum anderen abnehmendem Perfusionsdruck als Folge des Vorwärtsversagens bei eingeschränkter LVEF diskutiert. (272) In der Betrachtung der Daten der linearen Regressionen zwischen den humoralen Biomarkern und relevanten Komorbiditäten zeigte sich, dass CT-proAVP und MR-proADM stärker mit der Nierenfunktion zusammenhängen als MR-proANP und NT-proBNP. Dieser Mechanismus konnte zu der Äquivalenz der Biomarker für diesen Endpunkt in HFrEF beigetragen haben.

Unterschiedliche Assoziationen zeigten sich auch für die COPD als prognostisch relevante Komorbidität, indem diese stärker zu MR-proADM und CT-proAVP war als zu den natriuretischen Peptiden. Als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Muster der prädiktiven Eigenschaften zwischen den Biomarkern ist nach bisheriger Literatur die COPD hingegen nicht geeignet, wie Axson et. al. in aufwändigem Review bisheriger Publikationen nachweisen konnten. So unterschied sich der prognostische Wert der COPD nicht signifikant zwischen den Herzinsuffizienz-Phänotypen. (273)

Zusammenfassend zeigte sich im MyoVasc-Studienkollektiv eine globale Überlegenheit der natriuretischen Peptide in der Vorhersage des kombinierten klinischen Endpunkts der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In differenzierterer Betrachtung war diese zum einen über den kardialen Tod determiniert, der im Einklang mit bisheriger Literatur besser durch die kardialen, denn die vaskulären Biomarker abgebildet wird. Zum anderen kam bei Patienten ohne schwere systolische Dysfunktion auch die Vorhersage der Hospitalisierung zum Tragen. Ursächlich waren hier zum einen subklinische systolische Dysfunktion, zum anderen die Vorhersage der Verschlechterung der LVEF zu diskutieren. Interessanterweise resultierten in HFrEF keine Unterschiede zwischen den Biomarkern, wobei eine Äquivalenz zwischen kardialen und extrakardialen Ursachen angenommen werden konnte.

Klinische Implikationen

Klinische Implikationen boten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für die Risikostratifizierung ausgewählter Patientengruppen im Herzinsuffizienzsyndrom. Bisherige Daten und die Bedeutung von MR-proANP, MR-proADM und CT-proAVP wurden im Vergleich mit NT-proBNP als Standard-Biomarker der Herzinsuffizienz wurden in Teilen bestätigt, jedoch wurde zusätzliche Information insbesondere in den einzelnen Phänotypen der Herzinsuffizienz herausgearbeitet. In der individuellen Abschätzung des Risikos einzelner Patienten konnte vornehmlich mit MR-proADM eine dem NT-proBNP überlegene Prognoseabschätzung demonstriert werden. Dies galt zum einen für Patienten mit HFpEF und HFmrEF, bei denen die Mortalitätsprädiktion über MR-proADM im MyoVasc-Kollektiv besser funktionierte, als über NT-proBNP. In Bezug auf die Daten für den kardialen Tod und die HF-Hospitalisierung zeigte sich, dass auch in diesem Kollektiv die Bestimmung von NT-proBNP hohe Relevanz hat und eine routinemäßige Bestimmung rechtfertigt. Die Ergebnisse für den nichtkardialen Tod in Kombination mit denen der linearen Regressionsanalysen, die den Zusammenhang von MR-proADM mit wichtigen Komorbiditäten, wie Einschränkung der Nierenfunktion, COPD und Diabetes mellitus zeigten, dass die Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten und hieraus resultierendem hohem Risiko extrakardialer Events von einer zusätzlichen Bestimmung von MR-proADM profitieren konnten.

Entscheidend für die Entscheidung und Empfehlung, MR-proADM routinemäßig bei HFpEF-Patienten zu bestimmen, war, ob sich ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen aus der Veränderung der Konzentrationen durch therapeutische Maßnahmen ergäbe, wie es bereits für NT-proBNP bei HFrEF-Patienten nachgewiesen wurde. (274) Hierfür bedarf es weiterer Studien mit sequentieller Analyse von MR-proADM und dem Vergleich mit klinischem *Outcome*. Für CT-proAVP und MR-proANP ließ sich hingegen bisheriger Literatur, welche sich jedoch vornehmlich auf die akute Herzinsuffizienz bezieht, kein additiver prognostischer Nutzen zu den anderen untersuchten Biomarkern nachweisen.

5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine Stärke der Arbeit lag im untersuchten Studienkollektiv mit hoch standardisierter Phänotypisierung und der stringenter Nachuntersuchung, sowie regelmäßiger Erhebung der klinischen Endpunkte über verschiedene Modalitäten zu festgelegten Zeiten. Hierdurch war eine nachvollziehbare und nahezu lückenlose Nachverfolgung der Studienteilnehmer möglich. Hierbei war die Länge des *Follow-Up* als weiteres Distinktionsmerkmal zu anderen Studienkohorten zu nennen. Durch standardisierte Erfassung war hierbei eine differenzierte Analyse der Studienendpunkte möglich. Eine weitere Stärke lag im monozentrischen Design mit standardisierten Untersuchungen in einem ausgewiesenen Studienzentrum durch die Abweichungen in der Vollständigkeit der Daten und dem Modus der Erhebung vermieden wurden. Zudem wurde durch die Breite der Untersuchung und ausführliche Erhebung von anamnestischen Informationen die Möglichkeit eröffnet, über die bisherigen Studiendaten hinaus mögliche *Confounder* und Mediatoren der zu untersuchenden Parameter zu bemessen und entsprechend in der statistischen Auswertung Adjustierungen vorzunehmen. Hier war gegenüber anderen Kollektiven die hohe Rate an verfügbarem Biomaterial herauszuheben, die gerade in vorliegender Untersuchung eine Analyse fast aller Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz ermöglichte. Überdies ergab sich eine weitere Stärke der vorliegenden Analyse aus der breiten Phänotypisierung des Analysekollektivs, indem wichtige Komorbiditäten nicht nur aus anamnestischer Information, sondern anhand der in der MyoVasc-Visite erhobenen apparativen Untersuchungen hinaus definiert werden konnten. Hier waren insbesondere die chronische Niereninsuffizienz und die COPD als Begleiterkrankungen zu nennen, die nachweislich die Höhe der Biomarker beeinflussten und in dieser Analyse anhand der eGFR respektive des Tiffenau-Indexes definiert wurden. Etwaige Lücken in der Anamnese konnten so gefüllt werden und die Genauigkeit der Ergebnisse verbessert werden. Eine weitere Stärke hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Bevölkerung waren der hohe Anteil an Frauen sowie der hohe Anteil an HFpEF-Patienten im Studienkollektiv, verglichen mit anderen Kohorten. Dem entgegen standen im Vergleich relativ wenige HFrfEF-Patienten, wodurch insbesondere breitere Adjustierungen der statistischen Modelle zur Prävention der Überadjustierung vermieden werden mussten.

Die vorliegende Analyse zeichnete sich im Vergleich mit bisherigen Arbeiten insbesondere durch die Möglichkeit, zwischen den Phänotypen der Herzinsuffizienz zu differenzieren und den Zusammenhang der Biomarker zu verschiedensten klinischen Markern zu untersuchen. So zeichnete sich ein differenziertes Bild des klinischen Profils und der prädiktiven Eigenschaften ab. Insbesondere die Unterscheidung zwischen kardialer und nichtkardialer Todesursachen und der Bezug zum Biomarker waren Alleinstellungsmerkmale der vorliegenden Analyse. Jedoch bestand in der Erfassung dieser ein methodisches Problem,

durch das die Ergebnisse limitiert wurden. In einer Herzinsuffizienzkohorte bestand eine Problematik in der Distinktion zwischen kardialen und nichtkardialen Todesursachen, indem primär nichtkardiogene Krankheitsbilder sekundär herzinsuffizienzbedingt sein können, jedoch je nach Dokumentation auf der Todesbescheinigung nicht als solche ersichtlich werden. Im Gegensatz dazu musste davon ausgegangen werden, dass insbesondere bei ambulantem, natürlichem Versterben von Herzinsuffizienz-Patienten eher kardiale Ursachen angenommen werden. Durch beide Mechanismen wurde die Einordnung der Todesfälle erschwert. Diese Limitationen betrafen jedoch nicht exklusiv die MyoVasc-Studie, sondern waren eine allgemeine Limitation in der Untersuchung kardialer versus nicht kardialer Todesursachen. Limitiert wurden die Ergebnisse, insbesondere für die Prädiktion des nicht kardialen Todes durch fehlende Aufschlüsselung nach den zum Tode führenden Dysfunktionen. Hier wäre es insbesondere für MR-proADM als dominanten Biomarker des nicht kardialen Tods interessant gewesen, ob sich diese auf ursächliche Organsystemen und Pathologien (tumorös versus infektiös versus inflammatorisch) eingrenzen ließ. Eine differenzierte Aufschlüsselung hierfür war anhand der dafür zu geringen Fallzahl nicht möglich und bedarf weiterer Untersuchung.

Eine weitere Limitation der Analyse bezog sich auf die Gruppe der HFpEF- und HFmrEF-Patienten, indem sich in diesen Phänotypen deutlich geringere Mortalitäts- und Hospitalisierungszahlen erheben ließen, als anhand von bisherig publizierten Daten zu erwarten gewesen wäre. Konsekutiv waren die mittleren Konzentrationen von NT-proBNP als einziger Biomarker, der in mehreren Vergleichskohorten bestimmt und publiziert wurde, sowie die mittlere NYHA-Klasse vergleichsweise geringer. Somit war der Vergleich mit den Probanden aus der HFrEF-Subkohorte, die mit bisheriger Literatur vergleichbare Mortalitätsraten aufweisen und im Stadium der Erkrankung weiter fortgeschritten zu sein schienen, erschwert. Ein weiterer Punkt in der Analyse der HFpEF-Subkohorte, der die Ergebnisse limitierte, war, dass bei der vorliegenden Größe des Studienkollektivs keine Differenzierung zwischen den von Samson et. Al. definierten Phänotypen des HFpEF-Patienten möglich war, ohne dass die statistische Power zu stark durch geringe Analysegruppen eingeschränkt worden wäre. (28) Unterschiedliche Pathomechanismen und Komorbiditäten als Grundlage der Erkrankung ließen unterschiedliche Biomarkerprofile und prädiktive Eigenschaften vermuten, die in der Betrachtung dieser Analyse nicht abgebildet werden konnten, auch wenn für entsprechende Komorbiditäten adjustiert wurde. Eine Re-Evaluation insbesondere von MR-proADM in größerer Kohorte, die entsprechende Differenzierung erlaubt wäre für die genauere Abschätzung notwendig gewesen. Einen weiteren Ansatz könnte hier eine Analyse der zugrundeliegenden Stoffwechselforgänge via *Proteomics*- oder *Metabolomics*-Analyse geben, die insbesondere den Einfluss von Stoffwechselforgängen auf die Biomarker verstehen hilft. Hiermit könnte insbesondere der Einfluss von relevanten Komorbiditäten wie Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen, sowie

subklinischer Entzündung und Hypoxie auf die Höhe der Biomarker untersucht werden. Hiermit ließe sich der Zusammenhang insbesondere von MR-proADM als peripheres Hormon und kardialen, sowie nichtkardialen Events weiter untersuchen.

Limitationen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der MyoVasc-Studie auf andere Kollektive bestanden zudem im untersuchten Kollektiv, welches gemessen an klinischer Symptomatik (NYHA-Funktionsklasse) sowie mittlerer NT-proBNP-Konzentration geringer war als vergleichbare Kohorten. Konkordant hierzu waren Todes- und Hospitalisierungsraten geringer als bisher publiziert. Im Vergleich mit den Cut-off-Werten, die Müller et.al. zur Diagnostik chronischer Herzinsuffizienz postulierten (8), lag das mittlere NT-proBNP (373 pg/ml [IQR: 173; 988]) im hier untersuchten Kollektiv im niedrigen Bereich. Lediglich das 4. Quartil lag voll im zu erwartenden Bereich. Hieraus ergab sich, dass die hier untersuchten Patienten mutmaßlich in früherem Stadium der Erkrankung mit weniger derangierten humoralen Gegenregulationsmechanismen befindlich waren. Hierdurch wurde der Wert der Information nicht geschmälert, jedoch war dies in der Übertragung auf andere Kollektive zu bedenken. Diesen Gedanken aufnehmend bot sich anhand der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse eine Untersuchung der prädiktiven Eigenschaften der Biomarker auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit asymptomatischen Herzinsuffizienzstadien oder mit entsprechenden Risikokonstellationen (*HF-Stages A und B nach Universal Definition of Heart failure*) an.

Ferner ergab sich eine Limitation der Ergebnisse durch die Zusammensetzung des Studienkollektivs, in dem Frauen unterrepräsentiert sind. Insbesondere in der HFrEF-Subkohorte, in der sich die höchste Sterblichkeit, sowohl kardialer als auch nicht kardialer Ursache zeigte, sind mit 14,9% wenige Frauen analysiert worden. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden zwar nur für die Verteilung von CT-proAVP herausgearbeitet, jedoch war eine Übertragbarkeit der Ergebnisse durch die Unterrepräsentation des weiblichen Geschlechts eingeschränkt. Allgemein sind die Ergebnisse der Studie dadurch limitiert, dass sie in einem singulären Kollektiv erhoben worden sind und eine Validierung der Ergebnisse anhand einer anderen Studienkohorte ausstand.

6 Zusammenfassung

Das Herzinsuffizienzsyndrom zeigte sich als relevanter Faktor für Morbidität und Mortalität in der westlichen Welt. In den letzten Jahren wurden in diesem hinsichtlich Pathophysiologie und Therapie unterschiedliche Phänotypen beschrieben. Zur Abschätzung der Prognose und Diagnosestellung der Herzinsuffizienz wurden verschiedene Biomarker untersucht, wobei sich NT-proBNP als Goldstandard herauskristallisierte. Dieses zeigte jedoch Schwächen insbesondere bei adipösen und niereninsuffizienten Patienten sowie geringere Präzision bei Herzinsuffizienten mit erhaltener systolischer Funktion, sodass andere Biomarker untersucht wurden. Zum einen MR-proANP, ein Peptid welches die Freisetzung des Atrialen natriuretischen Peptids (ANP) reflektierte und den Pathomechanismus der Vorhofdehnung abbildete. Zum anderen CT-proAVP als Surrogat für die Freisetzung von Arginin-Vasopressin (AVP) und damit der zentralen Blutdruckregulation und MR-proADM, welches die Freisetzung von Adrenomedullin, einem endothelialen Hormon mit vasomotorischer Eigenschaft, abbildete. Allen Biomarkern waren, zumindest in akuter Herzinsuffizienz prognostische oder diagnostische Eigenschaften nachgewiesen worden.

Ziel der Studie war es, die drei Biomarker CT-proAVP, MR-proADM und MR-proANP im Herzinsuffizienzsyndrom zu untersuchen und hierbei neben prognostischen Eigenschaften den Zusammenhang mit Komorbiditäten, physiologischen Messwerten und entsprechender Medikation zu beleuchten. Vergleichend sollte hierbei auch NT-proBNP untersucht werden. Hierzu wurden aus den Probanden des MyoVasc-Studienkollektivs Probanden eingeschlossen, die eine symptomatische Herzinsuffizienz (*Stage C/D – Universal Definition of Heart failure*) aufwiesen und für die vollständige Informationen über die Biomarker vorlagen. In diesem Kollektiv wurde zunächst der Zusammenhang zwischen den humoralen Markern und klinischen, echokardiographischen sowie anamnestischen Daten zu Komorbiditäten und Medikation mittels Korrelations- und Regressionsanalysen untersucht. In zweitem Schritt wurde anhand der Registerdaten zum klinischen Verlauf die Vorhersage relevanter klinischer Endpunkte (Mortalität – auch aufgeschlüsselt nach kardialem und nicht-kardialen Tod sowie Verschlechterung der Herzinsuffizienz) mittels Cox-Regressionen untersucht und hierbei auch eine Differenzierung zwischen den Phänotypen der Herzinsuffizienz vorgenommen. Die drei neuen Biomarker wurden hierbei mit dem Goldstandard NT-proBNP verglichen.

Es zeigten sich Unterschiede im klinischen Profil zwischen den untersuchten Biomarkern. MR-proANP hing hinsichtlich der klinischen Determinanten spezifischer mit kardiologischen Komorbiditäten und Markern der kardialen Funktion zusammen (ähnlich wie NT-proBNP) als CT-proAVP und MR-proADM. Diese zeigten hingegen neben Vorhofflimmern als kardialer Diagnose einen stärkeren Zusammenhang mit pulmologischen (COPD) und metabolischen (Diabetes mellitus) Krankheitsbildern, wobei durch MR-proADM insbesondere in der Analyse

der Medikation ein breiteres Profil abgedeckt wurde. Hinsichtlich prognostischer Wertigkeit zeigte sich, dass MR-proANP besser als CT-proAVP und MR-proADM die Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie die Mortalität bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz vorhersagen konnte, jedoch im Vergleich mit NT-proBNP keinen inkrementellen Nutzen offenbarte. In der Subgruppenanalyse der verschiedenen Herzinsuffizienzphänotypen zeigte sich im Gegensatz hierzu eine bessere Abschätzung der Mortalität bei Probanden mit HFpEF- und HFmrEF-Phänotyp gegenüber CT-proAVP und MR-proANP durch MR-proADM. Als ursächlich hierfür konnte gezeigt werden, dass die Vorhersage nichtkardialer Todesfälle durch MR-proADM (geringer auch CT-proAVP), der von MR-proANP (und im Vergleich auch NT-proBNP) überlegen war, während kardiale Ereignisse besser durch die natriuretischen Peptide vorhergesagt werden konnten. Anhand der Verteilung der Todesfälle in kardial und nichtkardial ergab sich die Überlegenheit in den Subgruppen. Im Kontrast dazu konnten in der HFrEF-Subgruppe bessere Vorhersagen zum kardialen- wie nichtkardialen Tod durch MR-proANP getroffen werden. Über alle analysierten Stichproben hinweg war die Vorhersage der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch MR-proANP besser möglich als durch CT-proAVP und MR-proADM, jedoch ohne inkrementellen Nutzen zu NT-proBNP.

Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass CT-proAVP, MR-proADM und MR-proANP prognostischen Nutzen im Herzinsuffizienzsyndrom haben. Hierbei zeigte sich insbesondere für MR-proADM ein additiver Nutzen zu NT-proBNP im HFpEF- und HFmrEF-Phänotyp, dessen Ursache insbesondere durch die bessere Abbildung extrakardialer Ursachen für Mortalität bedingt war, von denen bekannt ist, den Verlauf der Herzinsuffizienz zu beeinflussen. MR-proANP reflektierte besser als CT-proAVP und MR-proADM kardiale Diagnosen und war der bessere Prädiktor für Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardialen Tod, wobei es aufgrund seiner Ähnlichkeit zu NT-proBNP keinen additiven Nutzen zeigte. CT-proAVP zeigte sich entgegen der bisherigen Literatur ohne additiven prognostischen Nutzen, was anhand der vorliegenden Untersuchung auf eine chronisch stabile Erkrankung im untersuchten Kollektiv zurückgeführt werden konnte. Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit drei neue Biomarker im heterogenen Herzinsuffizienzsyndrom charakterisiert werden und Anstoß für tiefergehende Analysen (Bewertung der Biomarker in subklinischer oder fortgeschrittener Herzinsuffizienz) gegeben wurden.

7 Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83(5):596-602.
2. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *European heart journal*. 1998;19 Suppl P:P9-16.
3. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Brethett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023;29(10):1412-51.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
7. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(8):948-54.
8. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
9. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148-59.
10. ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, Struck J, Bergmann A, Anker SD, et al. Bioadrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):732-43.
11. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):283-94.
12. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from

- the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2062-76.
13. Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart (British Cardiac Society).* 2001;86(2):155-60.
 14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
 15. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure.* 2011;13(1):18-28.
 16. Blacher M, Zimmerman A, Engster PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM, et al. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart.* 2021;107(18):1487-92.
 17. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, Hellkamp AS, Vaduganathan M, DeVore AD, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):522-31.
 18. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41.
 19. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.
 20. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47(5):320-32.
 21. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.
 22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-66.

23. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-92.
24. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
25. Alecrin IN, Aldrighi JM, Caldas MA, Gebara OC, Lopes NH, Ramires JA. Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction. *Heart*. 2004;90(7):777-81.
26. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998-1005.
27. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
28. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Jemtel THL. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002477.
29. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-15.
30. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
31. Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F, Melenovsky V, Kane GC, Rodeheffer RJ, et al. Impact of General and Central Adiposity on Ventricular-Arterial Aging in Women and Men. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):489-99.
32. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
33. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121(2):422-9.
34. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26.

35. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, et al. High Prevalence of Occult Pulmonary Venous Hypertension Revealed by Fluid Challenge in Pulmonary Hypertension. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(1):116-22.
36. Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, Frederick TM, Kent KM, Green MV. Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty. *Circulation*. 1985;71(2):297-307.
37. Park JJ, Park CS, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics and outcomes of HFpEF with declining ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(2):225-34.
38. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
39. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.
40. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825-38.
41. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95.
42. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70.
43. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2129-37.
44. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
45. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312-24.

46. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental Prognostic Significance of Peripheral Endothelial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1778-86.
47. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem*. 2016;73:29-64.
48. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-47.
49. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
50. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
51. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
52. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circulation Heart failure*. 2008;1(2):91-7.
53. Alla F, Al-Hindi AY, Lee CR, Schwartz TA, Patterson JH, Adams KF, Jr. Relation of sex to morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 2007;153(6):1074-80.
54. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75.
55. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, 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). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1586-96.
56. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. 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):1151-6.
57. Zhou Q, Li P, Zhao H, Xu X, Li S, Zhao J, et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage? *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:678121-.

58. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1597-605.
59. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure.* 2017;5(7):507-17.
60. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, et al. Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12).
61. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasani RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of New-Onset Heart Failure. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6(2):279-86.
62. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8.
63. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *Jama.* 2020;324(5):488-504.
64. Garg R, Yusuf S. 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):1450-6.
65. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
66. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
67. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
68. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45.
69. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67.
70. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF

- (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(2):184-92.
71. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Jama*. 2012;308(20):2108-17.
 72. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
 73. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48.
 74. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007.
 75. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
 76. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
 77. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
 78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
 79. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(8):781-91.

80. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
81. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36.
82. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
83. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-24.
84. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021.
85. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-98.
86. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama*. 2020;323(14):1353-68.
87. Packer M, Wilcox CS, Testani JM. Critical Analysis of the Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Tubular Sodium, Water and Chloride Homeostasis and Their Role in Influencing Heart Failure Outcomes. *Circulation*. 2023;148(4):354-72.
88. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022;146(18):1383-405.
89. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):Cd003838.
90. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(3):214-23.
91. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.

92. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46.
93. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: an update. *ESC heart failure*. 2018;5(2):222-32.
94. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(6):542-51.
95. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-6.
96. Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clin Chem*. 2017;63(1):211-22.
97. Morgenthaler NG. Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congestive Heart Failure*. 2010;16(s1):S37-S44.
98. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-9.
99. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem*. 2010;56(7):1190-1.
100. Walti C, Siegenthaler J, Christ-Crain M. Copeptin levels are independent of ingested nutrient type after standardised meal administration--the CoMEAL study. *Biomarkers*. 2014;19(7):557-62.
101. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3973-8.
102. Vandesande F, Dierickx K. Identification of the vasopressin producing and of the oxytocin producing neurons in the hypothalamic magnocellular neurosecretory system of the rat. *Cell Tissue Res*. 1975;164(2):153-62.
103. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology*. 1983;113(3):939-42.
104. Pelletier J-S, Dicken B, Bigam D, Cheung P-Y. Cardiac Effects of Vasopressin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(1):100-7.
105. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature*. 1983;305(5932):325-7.

106. Goldsmith SR. Congestive heart failure: potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure. *Congest Heart Fail.* 2002;8(5):251-6.
107. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama.* 2007;297(12):1319-31.
108. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. COPEPTIN, A STABLE PEPTIDE OF THE ARGININE VASOPRESSIN PRECURSOR, IS ELEVATED IN HEMORRHAGIC AND SEPTIC SHOCK. *Shock.* 2007;28(2):219-26.
109. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007;115(16):2103-10.
110. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Roth A, et al. Abstract 5021: Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2009;120(suppl_18):S1035-S.
111. Sörensen NA, Shah AS, Ojeda FM, Peitsmeyer P, Zeller T, Keller T, et al. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(6):419-27.
112. Molvin J, Jujic A, Bachus E, Gallo W, Tasevska-Dinevska G, Holm H, et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):992-9.
113. Frank Peacock W, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, Hartmann O, et al. Short-term Mortality Risk in Emergency Department Acute Heart Failure. *Academic Emergency Medicine.* 2011;18(9):947-58.
114. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-9.
115. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail.* 2012;18(5):351-8.
116. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of Copeptin and N-Terminal proBNP Concentrations With Risk of Cardiovascular Death in Older Patients With Symptoms of Heart Failure. *JAMA.* 2011;305(20):2088-95.

117. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2009;66(6):799-808.
118. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.* 2010;77(1):29-36.
119. Meijer E, Bakker SJ, de Jong PE, Homan van der Heide JJ, van Son WJ, Struck J, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009;88(4):561-7.
120. Martínez A, Hodge DL, Garayoa M, Young HA, Cuttitta F. Alternative splicing of the proadrenomedullin gene results in differential expression of gene products. *J Mol Endocrinol.* 2001;27(1):31-41.
121. Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, Tanaka M, Chino N, Kangawa K, et al. The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244(2):551-5.
122. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201(3):1160-6.
123. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett.* 1994;338(1):6-10.
124. Chun TH, Itoh H, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, et al. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension.* 1997;29(6):1296-302.
125. Shinoki N, Kawasaki T, Minamino N, Okahara K, Ogawa A, Ariyoshi H, et al. Shear stress down-regulates gene transcription and production of adrenomedullin in human aortic endothelial cells. *J Cell Biochem.* 1998;71(1):109-15.
126. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;207(1):25-32.
127. Hofbauer KH, Jensen BL, Kurtz A, Sandner P. Tissue hypoxxygenation activates the adrenomedullin system in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(2):R513-9.
128. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;258(2):453-6.
129. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J. Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides.* 2011;32(7):1540-50.

130. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, et al. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and Ca²⁺ mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem.* 1995;270(9):4412-7.
131. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res.* 2001;89(1):63-70.
132. Caron KM, Smithies O. Extreme hydrops fetalis and cardiovascular abnormalities in mice lacking a functional Adrenomedullin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(2):615-9.
133. Dunworth WP, Fritz-Six KL, Caron KM. Adrenomedullin stabilizes the lymphatic endothelial barrier in vitro and in vivo. *Peptides.* 2008;29(12):2243-9.
134. Hippenstiel S, Witzenrath M, Schmeck B, Hocke A, Krisp M, Krüll M, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circ Res.* 2002;91(7):618-25.
135. Miksa M, Wu R, Cui X, Dong W, Das P, Simms HH, et al. Vasoactive hormone adrenomedullin and its binding protein: anti-inflammatory effects by up-regulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Immunol.* 2007;179(9):6263-72.
136. Kohno M, Yokokawa K, Kano H, Yasunari K, Minami M, Hanehira T, et al. Adrenomedullin is a potent inhibitor of angiotensin II-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Hypertension.* 1997;29(6):1309-13.
137. Miyashita K, Itoh H, Sawada N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, et al. Adrenomedullin provokes endothelial Akt activation and promotes vascular regeneration both in vitro and in vivo. *FEBS Lett.* 2003;544(1-3):86-92.
138. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):F657-63.
139. Jensen BL, Gambaryan S, Schmaus E, Kurtz A. Effects of dietary salt on adrenomedullin and its receptor mRNAs in rat kidney. *Am J Physiol.* 1998;275(1):F55-61.
140. Kohno M, Yasunari K, Minami M, Kano H, Maeda K, Mandal AK, et al. Regulation of rat mesangial cell migration by platelet-derived growth factor, angiotensin II, and adrenomedullin. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12):2495-502.
141. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1901-8.
142. Morimoto A, Nishikimi T, Yoshihara F, Horio T, Nagaya N, Matsuo H, et al. Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent of cardiac hypertrophy in rats. *Hypertension.* 1999;33(5):1146-52.

143. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1424-31.
144. Totsune K, Takahashi K, Mackenzie HS, Murakami O, Arihara Z, Sone M, et al. Increased gene expression of adrenomedullin and adrenomedullin-receptor complexes, receptor-activity modifying protein (RAMP)2 and calcitonin-receptor-like receptor (CRLR) in the hearts of rats with congestive heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2000;99(6):541-6.
145. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept.* 2003;112(1-3):61-9.
146. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide*. *Endocrine Reviews.* 2000;21(2):138-67.
147. Al-Omari MA, Khaleghi M, Mosley TH, Jr., Turner ST, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin is associated with pulse pressure, left ventricular mass, and albuminuria in African Americans with hypertension. *American journal of hypertension.* 2009;22(8):860-6.
148. Xue Y, Taub P, Iqbal N, Fard A, Clopton P, Maisel A. Mid-region pro-adrenomedullin adds predictive value to clinical predictors and Framingham risk score for long-term mortality in stable outpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1343-9.
149. Funke-Kaiser A, Mann K, Colquhoun D, Zeller T, Hunt D, Simes J, et al. Midregional proadrenomedullin and its change predicts recurrent major coronary events and heart failure in stable coronary heart disease patients: the LIPID study. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):411-8.
150. Funke-Kaiser A, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Predictive value of midregional pro-adrenomedullin compared to natriuretic peptides for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Ann Med.* 2014;46(3):155-62.
151. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European heart journal.* 2012;33(17):2197-205.
152. Morbach C, Marx A, Kaspar M, Güder G, Brenner S, Feldmann C, et al. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1166-75.
153. Dungen HD, Tscholl V, Obradovic D, Radenovic S, Matic D, Musial Bright L, et al. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel

- biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):288-96.
154. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2010;12(5):484-91.
155. Adlbrecht C, Hülsmann M, Strunk G, Berger R, Mörtl D, Struck J, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):361-6.
156. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Pro-A-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(1):31-9.
157. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *European Journal of Heart Failure.* 2010;12(4):338-47.
158. Tzatzaki E, Spartalis M, Kamperidis V, Spartalis E, Konstantinou D, Kapoukranidou D, et al. Association of brain natriuretic peptide and adrenomedullin plasma levels with left ventricular filling pressures in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(22):7945-51.
159. Czajkowska K, Zbroch E, Bielach-Bazylyk A, Mitrosz K, Bujno E, Kakareko K, et al. Mid-Regional Proadrenomedullin as a New Biomarker of Kidney and Cardiovascular Diseases-Is It the Future? *J Clin Med.* 2021;10(3).
160. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respiratory Medicine.* 2014;108(11):1569-80.
161. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare (Basel).* 2018;6(3):110.
162. Spoto S, Agrò FE, Sambuco F, Travaglino F, Valeriani E, Fogolari M, et al. High value of mid-regional proadrenomedullin in COVID-19: A marker of widespread endothelial damage, disease severity, and mortality. *J Med Virol.* 2021;93(5):2820-7.
163. Karakas M, Jarczак D, Becker M, Roedl K, Addo MM, Hein F, et al. Targeting Endothelial Dysfunction in Eight Extreme-Critically Ill Patients with COVID-19 Using the Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab (HAM8101). *Biomolecules.* 2020;10(8):1171.
164. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type

- natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):884-90.
165. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2490-500.
166. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiological Reviews.* 1990;70(3):665-99.
167. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(11):698-717.
168. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research.* 2006;69(2):318-28.
169. Hiwatari M, Satoh K, Angus JA, Johnston CI. No effect of atrial natriuretic factor on cardiac rate, force and transmitter release. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986;13(2):163-8.
170. Oliver PM, Fox JE, Kim R, Rockman HA, Kim HS, Reddick RL, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(26):14730-5.
171. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 1):19-24.
172. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 1995;25(2):227-34.
173. Galitzky J, Sengenès C, Thalamas C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, et al. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res.* 2001;42(4):536-44.
174. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109(5):594-600.
175. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25.
176. Heining L, Giesa C, Ewig S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in Patients Presenting with Acute Dyspnea in a Medical Emergency Unit. *Lung.* 2016;194(2):185-91.
177. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018;283(6):530-43.
178. Cui K, Huang W, Fan J, Lei H. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12277.

179. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocr J*. 2010;57(7):555-65.
180. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(191):341-66.
181. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2021.
182. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2079-88.
183. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-7.
184. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1943-50.
185. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, Discharge, or Change in B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):628-36.
186. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):655-63.
187. Januzzi JL, Jr., Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9.
188. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *Jama*. 2009;301(4):383-92.
189. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-20.
190. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):177.

191. Babuin L, Alegria JR, Oh JK, Nishimura RA, Jaffe AS. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1489-91.
192. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87(2):464-9.
193. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs SO, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2020:2047487320926438.
194. Gillissen A, Glaab T, Buhl R. Klinische Bedeutung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Medizinische Klinik.* 2009;104(2):119-24.
195. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.
196. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1979;60(3):547-55.
197. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7-11.
198. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-33.
199. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
200. R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria. <https://www.R-project.org/>.
201. van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, van den Berg SAA, Savas M, de Rijke YB, et al. In adults with obesity, copeptin is linked with BMI but is not associated with long-term exposure to cortisol and cortisone. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(6):669-76.
202. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation.* 2010;121(19):2102-8.
203. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, Jr., et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2009;94(7):2558-64.

204. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens.* 2017;23:13-.
205. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure: Prediction of Death at Different Stages of the Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52(4):266-72.
206. Cirillo M. Determinants of kidney dysfunction: is vasopressin a new player in the arena? *Kidney Int.* 2010;77(1):5-6.
207. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;131(4):1058-67.
208. Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, Rudolph F, Wolter JS, Haas M, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. *ERJ Open Res.* 2020;6(4).
209. Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T, et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS One.* 2014;9(11):e112486-e.
210. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(21):1712-9.
211. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC: Heart Failure.* 2019;7(6):447-56.
212. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, Wilde S, Appelbaum S, Keller T, et al. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):451-9.
213. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Distribution and Correlates of Midregional Proadrenomedullin in the General Population. *Clinical Chemistry.* 2009;55(8):1593-5.
214. Sinning C, Ojeda F, Wild PS, Schnabel RB, Schwarzl M, Ohdah S, et al. Midregional proadrenomedullin and growth differentiation factor-15 are not influenced by obesity in heart failure patients. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(6):401-10.
215. Li Y, Jiang C, Wang X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: Adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides.* 2007;28(5):1129-43.

216. Sujana C, Seissler J, Jordan J, Rathmann W, Koenig W, Roden M, et al. Associations of cardiac stress biomarkers with incident type 2 diabetes and changes in glucose metabolism: KORA F4/FF4 study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):178-.
217. Martínez A, Weaver C, López J, Bhathena SJ, Elsasser TH, Miller MJ, et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology*. 1996;137(6):2626-32.
218. Isumi Y, Minamino N, Kubo A, Nishimoto N, Yoshizaki K, Yoshioka M, et al. Adrenomedullin stimulates interleukin-6 production in Swiss 3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;244(2):325-31.
219. Stolz D, Boersma W, Blasi F, Louis R, Milenkovic B, Kostikas K, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest*. 2014;146(2):328-38.
220. Mandal J, Roth M, Papakonstantinou E, Fang L, Savic S, Tamm M, et al. Adrenomedullin mediates pro-angiogenic and pro-inflammatory cytokines in asthma and COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;56:8-14.
221. Kuan WS, Ibrahim I, Chan SP, Li Z, Liew OW, Frampton C, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin outperforms N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in the presence of atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):692-700.
222. Voors AA, Kremer D, Geven C, Ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):163-71.
223. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
224. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):611-7.
225. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. *Circulation*. 2007;115(11):1345-53.
226. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide Is Inversely Related to Metabolic Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2005;46(4):660-6.
227. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1402-11.

-
228. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-40.
229. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J.* 2007;153(1):90-7.
230. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, et al. Atrial Fibrillation Impairs the Diagnostic Performance of Cardiac Natriuretic Peptides in Dyspneic Patients: Results From the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC: Heart Failure.* 2013;1(3):192-9.
231. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio. *American Journal of Clinical Pathology.* 2010;133(1):14-23.
232. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA.* 2007;297(2):169-76.
233. Sarak T, Karadeniz M. The relationship between serum NT-proBNP levels and severity of coronary artery disease assessed by SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction. *Turk J Med Sci.* 2019;49(5):1366-73.
234. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(7):666-75.
235. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure.* 2004;6(3):257-60.
236. Nadir MA, Dow E, Davidson J, Kennedy N, Lang CC, Struthers AD. Myocardial ischaemia is associated with an elevated brain natriuretic peptide level even in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):56-67.
237. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-10.
238. Skwarski K, Lee M, Turnbull L, MacNee W. Atrial natriuretic peptide in stable and decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1993;48(7):730-5.

239. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-85.
240. Hiraga T. [Hemodynamic and therapeutic significance of plasma atrial natriuretic peptide in chronic lung diseases]. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1991;66(2):201-14.
241. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, Hartmann O, et al. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011;18(9):947-58.
242. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):27-35.
243. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail*. 2010;16(3):225-9.
244. Jia X, Al Rifai M, Ndumele CE, Virani SS, de Lemos JA, Lee E, et al. Reclassification of Pre-Heart Failure Stages Using Cardiac Biomarkers: The ARIC Study. *JACC Heart Fail*. 2023;11(4):440-50.
245. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(10):1433-5.
246. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-86.
247. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168(5):721-30.
248. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1750-9.
249. Mills RW, Wright AT, Narayan SM, McCulloch AD. 180The effects of wall stretch on ventricular conduction and refractoriness in the whole heart. In: Kohl P, Sachs F, Franz MR, editors. *Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias*: Oxford University Press; 2011. p. 0.
250. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic Value of Baseline Plasma Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Its Interactions With Irbesartan Treatment Effects in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):569-77.
251. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, Taddei C, Giannoni A, Valleggi A, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and

- Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20):e013441-e.
252. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, et al. Mode of Death in Patients With Heart Failure and Reduced vs. Preserved Ejection Fraction Report From the Registry of Hospitalized Heart Failure Patients &ndash. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1662-9.
253. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. Mode of Death in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2010;121(12):1393-405.
254. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(6):604-13.
255. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiade M, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):556-69.
256. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *European heart journal*. 2019;40(26):2155-63.
257. Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC heart failure*. 2018;5(6):1008-16.
258. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62.
259. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44.
260. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*. 2009;73(10):1893-900.
261. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients. *Circulation*. 2004;110(15):2180-3.
262. Gardner RS, Chong V, Morton I, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is a more powerful predictor of mortality than endothelin-1, adrenomedullin and tumour necrosis factor-alpha in patients referred for consideration of cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):253-60.

-
263. Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):309-16.
264. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation.* 2017;136(2):215-31.
265. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(18):1879-89.
266. Tay WT, Teng T-HK, Simon O, Ouwerkerk W, Tromp J, Doughty RN, et al. Readmissions, Death and Its Associated Predictors in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association.* 2021;10(22):e021414-e.
267. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure.* 2020;13(2):e006541.
268. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart (British Cardiac Society).* 2014;100(12):923-9.
269. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal.* 2008;29(11):1377-85.
270. Ambrosy AP, Bhatt AS, Gallup D, Anstrom KJ, Butler J, DeVore AD, et al. Trajectory of Congestion Metrics by Ejection Fraction in Patients With Acute Heart Failure (from the Heart Failure Network). *The American journal of cardiology.* 2017;120(1):98-105.
271. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-30.
272. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure.* 2017;19(12):1606-14.
273. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):54-.

274. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278-83.

8 Anhang

8.1 Tabellen des *Anhangs*

Anhangstabelle 1: Baseline Charakteristika des Analysesamples

Variable	AHA Stage C/D (n=1741)
Alter	67,7 ± 9,9
Geschlecht (weiblich)	595 (34,2%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Adipositas	662 (38,0%)
Arterielle Hypertonie	1432 (82,3%)
Diabetes mellitus	515 (29,6%)
Dyslipidämie	1387 (79,7%)
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	432 (24,8%)
Rauchen (vergangene 7 Jahre)	1044 (60,4%)
Komorbiditäten	
Chronische Nierenfunktionsstörung	386 (22,2%)
COPD	283 (18,5%)
Koronare Herzerkrankung	907 (52,1%)
Leberfunktionsstörung	173 (9,9%)
pAVK	177 (10,2%)
Tumorerkrankungen	338 (19,4%)
Vorhofflimmern	585 (33,6%)
Z.n. Myokardinfarkt	612 (35,2%)
Z.n. Schlaganfall	193 (11,1%)
Z.n. venöser Thrombembolie	177 (10,2%)
Herzinsuffizienzmedikation	
Diuretika (C03)	871 (50,0%)
B-Rezeptorantagonisten (C07)	1307 (75,1%)
Calcium Kanal-Antagonisten (C08)	374 (21,5%)
ACE-Hemmer (C09A/B)	830 (47,7%)

Variable	AHA Stage C/D (n=1741)
Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (C09C/D)	587 (33,7%)
Marker der kardialen Funktion/ Struktur	
LVEF (%)	50% ± 11,8%
LV E/E'	9,86 (7,31 / 13,14)
LVMi (g/m ^{2,7})	50,8 (41,6 / 62,3)
End-diastolisches Volumen (ml)	109,0 (84,4/142,3)
Anthropometrie	
BMI (kg/m)	29,2 ± 5,2
Taille-Hüfte-Quotient	0,60 ± 0,08
Biomarker	
CT-proAVP [pmol/l]	7,0 (4,4/14,2)
MR-proADM [nmol/l]	0,7 (0,6/0,9)
MR-proANP [pmol/l]	138,9 (88,1/212,9)
NT-proBNP [pg/ml]	373,0 (171,0/983,7)

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

Anhangstabelle 2: Baseline Charakteristika nach Quartilen von CT-proAVP

Variable	1.Quartil (<4,4 pmol/l)	2. Quartil (4,4 – 7,0 pmol/l)	3.Quartil (67,0 - 14,2 pmol/l)	4. Quartil (>14,2 pmol/l)	P
Alter	65,7 (10,3)	66,9 (9,9)	67,7 (10,2)	69,4 (9,2)	<0,0001
Geschlecht (weiblich)	58,5% (159/272)	36,1% (122/338)	26,6% (109/410)	21,5% (126/587)	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Adipositas	30,1% (82/272)	31,4% (106/338)	36,8% (151/410)	48,2% (283/587)	<0,0001
Arterielle Hypertonie	77,9% (212/272)	80,5% (272/338)	82,4% (338/410)	85,2% (500/587)	0,0058
Diabetes mellitus	18,8% (51/272)	21,9% (74/338)	28,3% (116/410)	41,1% (241/587)	<0,0001
Dyslipidämie	77,6% (211/272)	76,0% (257/338)	80,0% (328/410)	84,0% (493/587)	0,0041
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	29,0% (79/272)	22,5% (76/338)	25,6% (105/410)	23,7% (139/587)	0,26
Rauchen (vergangene 7 Jahre)	41,7% (113/271)	48,2% (162/336)	45,3% (184/406)	51,0% (299/586)	0,025
Komorbiditäten					
Chronische Nierenfunktionsstörung	9,9% (27/272)	14,8% (50/338)	15,9% (65/410)	37,0% (217/587)	<0,0001
COPD	14,6% (36/247)	15,4% (47/306)	19,9% (72/362)	22,4% (112/501)	0,0024
Koronare Herzerkrankung	43,8% (119/272)	48,8% (165/338)	55,4% (227/410)	57,4% (337/587)	<0,0001
Leberfunktionsstörung	9,6% (26/272)	9,8% (33/338)	8,8% (36/409)	11,4% (67/587)	0,38
pAVK	10,3% (28/272)	6,8% (23/338)	9,3% (38/410)	13,3% (78/587)	0,028
Tumorerkrankungen	18,0% (49/272)	19,2% (65/338)	18,0% (74/410)	19,1% (112/587)	0,81
Vorhofflimmern	25,7% (70/272)	29,6% (100/338)	31,7% (130/410)	41,7% (245/587)	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	32,0% (87/272)	33,7% (114/338)	36,6% (150/410)	37,6% (221/587)	0,073
Z.n. Schlaganfall	10,3% (28/272)	9,2% (31/338)	12,0% (49/410)	12,4% (73/587)	0,17
Z.n. venöse Thrombembolie	7,4% (20/272)	6,8% (23/338)	11,2% (46/409)	13,3% (78/587)	0,00072
Herzinsuffizienzmedikation					
Diuretika (C03)	26,5% (72/272)	30,2% (102/338)	44,4% (182/410)	76,8% (451/587)	<0,0001
Beta-Rezeptorantagonisten (C07)	69,5% (189/272)	76,6% (259/338)	77,1% (316/410)	76,8% (451/587)	0,051

Anhang

Variable	1.Quartil (<4,4 pmol/l)	2. Quartil (4,4 – 7,0 pmol/l)	3.Quartil (67,0 - 14,2 pmol/l)	4. Quartil (>14,2 pmol/l)	P
Calcium Kanal-Antagonisten C08	20,6% (56/272)	19,2% (65/338)	21,5% (88/410)	22,8% (134/587)	0,27
ACE-Hemmer (C09A/B)	39,7% (108/272)	46,4% (157/338)	51,7% (212/410)	51,1% (300/587)	0,0016
Angiotensin II- Rezeptorantagonisten (C09C/D)	36,8% (100/272)	33,1% (112/338)	33,2% (136/410)	31,3% (184/587)	0,15
<u>Marker der kardialen Funktion/ Struktur</u>					
LVEF (%)	54,5 (9,0)	52,7 (10,2)	50,6 (11,0)	45,7 (12,8)	<0,0001
LV E/E'	9,63 (7,29/12,39)	9,26 (6,67/12,03)	9,71 (7,25/13,12)	10,48 (7,88/14,99)	<0,0001
LVM (g/m ^{2,7})	48,7 (14,0)	49,3 (14,7)	53,7 (15,2)	58,3 (18,6)	<0,0001
End-diastolisches Volumen (ml)	94,0 (77,4/118,6)	102,7 (81,6/128,7)	113,6 (88,0/146,3)	125,0 (93,0/165,8)	<0,0001
<u>Anthropometrie</u>					
BMI (kg/m)	28,0 (4,5)	28,4 (4,5)	29,4 (5,1)	30,2 (5,6)	<0,0001
Taille-Hüfte-Quotient	0,57 (0,07)	0,58 (0,07)	0,60 (0,07)	0,62 (0,08)	<0,0001
<u>Biomarker</u>					
CT-proAVP [pmol/l]	0,63 (0,53/0,72)	0,65 (0,56/0,77)	0,73 (0,61/0,85)	0,94 (0,77/1,26)	<0,0001
MR-proANP [pmol/l]	105,7 (74,5/155,4)	120,3 (83,7/172,5)	130,5 (85,9/181,0)	190,3 (121,6/305,4)	<0,0001
NT-proBNP [pg/ml]	231,5 (134,9/466,5)	243,0 (135,9/602,2)	353,0 (178,8/783,5)	822,5 (278,1/1772,5)	<0,0001

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

Anhangstabelle 3: Baseline Charakteristika nach Quartilen von MR-proADM

Variable	1.Quartil (< 0,6 nmol/l)	2. Quartil (0,6-0,7 nmol/l)	3. Quartil (0,7-0,9 nmol/l)	4. Quartil (>0,9 nmol/l)	p
Alter	59,7 (11,1)	64,9 (9,7)	67,9 (9,3)	71,5 (7,9)	<0,0001
Geschlecht (weiblich)	30,7% (61/199)	31,2% (103/330)	34,9% (171/490)	33,3% (215/646)	0,39
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Adipositas	23,1% (46/199)	30,3% (100/330)	38,4% (188/490)	47,5% (307/646)	<0,0001
Arterielle Hypertonie	69,3% (138/199)	80,3% (265/330)	82,9% (406/490)	87,2% (563/646)	<0,0001
Diabetes mellitus	22,1% (44/199)	22,7% (75/330)	23,5% (115/490)	40,7% (263/646)	<0,0001
Dyslipidämie	77,4% (154/199)	79,7% (263/330)	79,6% (390/490)	81,6% (527/646)	0,20
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	28,1% (56/199)	26,7% (88/330)	25,5% (125/490)	22,6% (146/646)	0,065
Rauchen (vergangene 7 Jahre)	46,2% (92/199)	45,0% (147/327)	48,2% (235/488)	48,2% (309/641)	0,40
Komorbiditäten					
Chronische Nierenfunktionsstörung	5,5% (11/199)	10,3% (34/330)	14,7% (72/490)	39,3% (254/646)	<0,0001
COPD	13,2% (23/174)	21,1% (64/303)	16,9% (75/444)	21,1% (115/544)	0,10
Koronare Herzerkrankung	57,3% (114/199)	51,5% (170/330)	48,4% (237/490)	55,0% (355/646)	0,99
Leberfunktionsstörung	4,0% (8/199)	11,8% (39/330)	8,8% (43/489)	11,9% (77/646)	0,017
pAVK	8,0% (16/199)	7,9% (26/330)	8,6% (42/490)	13,8% (89/646)	0,0021
Tumorerkrankungen	11,6% (23/199)	17,3% (57/330)	15,3% (75/490)	24,5% (158/646)	<0,0001
Vorhofflimmern	7,1% (34/199)	23,6% (78/330)	30,0% (147/490)	46,9% (303/646)	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	44,7% (89/199)	37,0% (122/330)	32,4% (159/490)	34,4% (222/646)	0,015
Z.n. Schlaganfall	6,5% (13/199)	8,5% (28/330)	12,2% (60/490)	13,5% (87/646)	0,0015
Z.n. Thromboembolie	2,0% (4/199)	5,2% (17/330)	12,3% (60/489)	14,1% (91/646)	<0,0001
Herzinsuffizienzmedikation					
Diuretika (C03)	26,6% (53/199)	29,4% (97/330)	43,7% (214/490)	73,1% (472/646)	<0,0001

Anhang

Variable	1.Quartil (< 0,6 nmol/l)	2. Quartil (0,6-0,7 nmol/l)	3. Quartil (0,7-0,9 nmol/l)	4. Quartil (>0,9 nmol/l)	p
Beta-Rezeptorantagonisten (C07)	71,9% (143/199)	71,8% (237/330)	76,5% (375/490)	76,6% (495/646)	0,065
Calcium Antagonisten Kanal- (C08)	15,1% (30/199)	21,5% (71/330)	22,2% (109/490)	22,8% (147/646)	0,052
ACE-Hemmer (C09A/B)	48,7% (97/199)	51,5% (170/330)	50,6% (248/490)	43,8% (283/646)	0,047
Angiotensin Rezeptorantagonisten II- (C09C/D)	31,2% (62/199)	30,0% (99/330)	33,1% (162/490)	36,8% (238/646)	0,032
Marker der kardialen Funktion/ Struktur					
LVEF (%)	51,5 (10,1)	51,8 (10,2)	50,6 (11,7)	48,0 (12,8)	<0,0001
LV E/E'	8,30 (6,36/10,80)	9,00 (6,61/11,69)	9,67 (7,06/12,62)	11,15 (8,34/15,74)	<0,0001
LVM (g/m ^{2,7})	49,3 (15,1)	52,2 (14,5)	51,8 (15,0)	56,9 (18,8)	<0,0001
End-diastolisches Volumen (ml)	113,0 (89,9/145,4)	107,4 (87,9/134,4)	107,1 (84,0/144,0)	112,0 (83,2/147,4)	0,85
Anthropometrie					
BMI (kg/m)	27,4 (4,0)	28,0 (4,4)	29,3 (4,6)	30,4 (5,8)	<0,0001
Taille-Hüfte-Quotient	0,56 (0,06)	0,58 (0,07)	0,60 (0,07)	0,62 (0,08)	<0,0001
Biomarker					
CT-proAVP [pmol/l]	4,27 (3,30/6,13)	5,16 (3,78/7,41)	6,43 (4,10/10,35)	14,18 (7,51/25,61)	<0,0001
MR-proADM [nmol/l]	81,4 (60,9/122,1)	99,4 (71,9/146,6)	125,5 (87,5/173,6)	212,4 (144,5/310,1)	<0,0001
NT-proBNP [pg/ml]	194,0 (90,7/319,1)	209,0 (133,0/448,0)	314,0 (152,0/707,3)	915,0 (359,0/1895,2)	<0,0001

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

Anhangstabelle 4: Baseline Charakteristika nach Quartilen von MR-proANP

Variable	1.Quartil (<88,1 pmol/l)	2. Quartil (88,1 – 139,9 pmol/l)	3.Quartil (139,9 – 212,9 pmol/l)	4. Quartil (>212,9 pmol/l)	p
Alter	59,1 (9,4)	63,3 (10,5)	68,4 (9,0)	71,2 (8,4)	<0,0001
Geschlecht (weiblich)	32,4% (56/173)	39,1% (113/289)	33,1% (164/496)	31,0% (217/701)	0,12
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Adipositas	54,9% (95/173)	39,1% (113/289)	38,7% (192/496)	34,4% (241/701)	<0,0001
Arterielle Hypertonie	80,3% (139/173)	76,8% (222/289)	84,1% (417/496)	84,0% (589/701)	0,027
Diabetes mellitus	32,9% (57/173)	27,3% (79/289)	26,2% (130/496)	32,5% (228/701)	0,41
Dyslipidämie	81,5% (141/173)	75,4% (218/289)	81,7% (405/496)	80,7% (566/701)	0,42
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	30,6% (53/173)	24,6% (71/289)	26,8% (133/496)	22,3% (156/701)	0,035
Rauchen	42,7% (73/171)	45,6% (131/287)	47,0% (232/494)	49,4% (344/697)	0,087
Komorbiditäten					
Chronische Nierenfunktionsstörung	12,1% (21/173)	12,1% (35/289)	17,9% (89/496)	31,5% (221/701)	<0,0001
COPD	16,7% (26/156)	16,5% (42/254)	17,6% (79/449)	21,4% (129/603)	0,063
Koronare Herzerkrankung	39,3% (68/173)	44,6% (129/289)	55,8% (277/496)	56,6% (397/701)	<0,0001
Leberfunktionsstörung	7,5% (13/173)	11,8% (34/288)	10,1% (50/496)	10,0% (70/701)	0,79
pAVK	8,7% (15/173)	8,3% (24/289)	9,1% (45/496)	12,4% (87/701)	0,036
Tumorerkrankungen	10,4% (18/173)	15,2% (44/289)	17,7% (88/496)	23,1% (162/701)	<0,0001
Vorhofflimmern	8,7% (15/173)	18,7% (54/289)	27,0% (134/496)	50,8% (356/701)	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	28,9% (50/173)	31,8% (92/289)	37,3% (185/496)	37,4% (262/701)	0,018
Z.n. Schlaganfall	7,5% (13/173)	7,3% (21/289)	11,3% (56/496)	14,0% (98/701)	0,00081
Z.n. Thrombembolie venöse	5,2% (9/173)	9,4% (27/288)	8,5% (42/496)	13,4% (94/701)	0,00076
Herzinsuffizienzmedikation					
Diuretika (C03)	37,6% (65/173)	37,0% (107/289)	39,1% (194/496)	66,5% (466/701)	<0,0001

Anhang

Variable	1.Quartil (<88,1 pmol/l)	2. Quartil (88,1 – 139,9 pmol/l)	3.Quartil (139,9 – 212,9 pmol/l)	4. Quartil (>212,9 pmol/l)	p
Beta- Rezeptorantagonisten (C07)	59,0% (102/173)	64,4% (186/289)	78,0% (387/496)	81,3% (570/701)	<0,0001
Calcium Kanal- Antagonisten(C08)	18,5% (32/173)	22,8% (66/289)	22,6% (112/496)	21,0% (147/701)	0,87
ACE-Hemmer (C09A/B)	55,5% (96/173)	47,4% (137/289)	49,2% (244/496)	45,1% (316/701)	0,030
Angiotensin II- Rezeptorantagonisten (C09C/D)	25,4% (44/173)	32,2% (93/289)	33,9% (168/496)	36,5% (256/701)	0,0066
Marker der kardialen Funktion/ Struktur					
LVEF (%)	52,2 (10,3)	52,9 (9,7)	52,5 (10,4)	46,4 (12,8)	<0,0001
LV E/E'	7,88 (5,95/10,22)	8,65 (6,44/11,18)	9,63 (7,46/12,32)	11,27 (8,2/16,4)	<0,0001
LVM (g/m ^{2,7})	50,1 (15,3)	49,6 (14,9)	51,5 (14,4)	57,2 (18,3)	<0,0001
End-diastolisches Volumen (ml)	104,4 (83,0/131,3)	102,9 (83,1/132,0)	105,7 (84,4/140,0)	115,3 (87,9/155,2)	<0,0001
Anthropometrie					
BMI (kg/m)	31,4 (6,0)	29,6 (5,2)	29,2 (5,0)	28,6 (4,9)	<0,0001
Taille-Hüfte-Quotient	0,62 (0,09)	0,60 (0,08)	0,60 (0,08)	0,59 (0,08)	0,0018
Biomarker					
CT-proAVP [pmol/l]	5,28 (3,69/10,37)	5,71 (3,86/9,06)	6,11 (4,04/10,49)	10,98 (5,5/22,2)	<0,0001
MR-proADM [nmol/l]	0,57 (0,51/0,70)	0,63 (0,54/0,72)	0,71 (0,59/0,85)	0,91 (0,75/1,20)	<0,0001
NT-proBNP [pg/ml]	73,5 (42,4/149,8)	155,0 (100,5/226,8)	289,0 (189,0/460,3)	1079,0 (583,2/1941,3)	<0,0001

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC-Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMI: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

Anhangstabelle 5: Baseline Charakteristika nach Quartilen von NT-proBNP

Variable	1.Quartil (<171 pg/ml)	2. Quartil (171,0 – 373,0 pg/ml)	3.Quartil (373,0 – 983,7 pg/ml)	4. Quartil (> 983,7 pg/ml)	p
Alter	61,4 (9,5)	64,9 (9,6)	67,8 (10,0)	69,9 (9,2)	<0,0001
Geschlecht (weiblich)	27,5% (36/131)	42,5% (119/280)	35,1% (196/559)	30,3% (225/743)	0,069
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Adipositas	51,9% (68/131)	41,4% (116/280)	36,9% (206/559)	35,0% (260/743)	0,00031
Arterielle Hypertonie	79,4% (104/131)	78,9% (221/280)	85,3% (477/559)	81,8% (608/743)	0,36
Diabetes mellitus	33,6% (44/131)	23,9% (67/280)	25,4% (142/559)	34,2% (254/743)	0,027
Dyslipidämie	80,9% (106/131)	78,9% (221/280)	79,1% (442/559)	80,6% (599/743)	0,73
Positive Familienanamnese (Herzinfarkt/Schlaganfall)	23,7% (31/131)	29,3% (82/280)	24,5% (137/559)	23,9% (177/742)	0,32
Rauchen (vergangene 7 Jahre)	44,3% (58/131)	47,6% (131/275)	49,2% (274/557)	45,5% (335/737)	0,76
Komorbiditäten					
Chronische Nierenfunktionsstörung	13,0% (17/131)	15,0% (42/280)	15,9% (89/559)	31,1% (231/743)	<0,0001
COPD	19,1% (22/115)	15,0% (38/254)	17,3% (85/491)	21,0% (136/648)	0,10
Koronare Herzerkrankung	42,0% (55/131)	43,9% (123/280)	56,5% (316/559)	54,1% (402/743)	0,0011
Leberfunktionsstörung	11,5% (15/131)	8,2% (23/279)	9,7% (54/559)	10,6% (79/743)	0,62
pAVK	10,7% (14/131)	7,9% (22/280)	9,5% (53/559)	11,6% (86/743)	0,19
Tumorerkrankungen	9,9% (13/131)	17,1% (48/280)	19,1% (107/559)	21,8% (162/743)	0,0014
Vorhofflimmern	6,9% (9/131)	16,4% (46/280)	24,0% (134/559)	52,4% (389/743)	<0,0001
Z.n. Myokardinfarkt	28,2% (37/131)	30,0% (84/280)	39,4% (220/559)	35,4% (263/743)	0,067
Z.n. Schlaganfall	8,4% (11/131)	7,9% (22/280)	12,0% (67/559)	12,2% (91/743)	0,045
Z.n. venöse Thrombembolie	10,7% (14/131)	9,0% (25/279)	8,4% (47/559)	12,2% (91/743)	0,15
Herzinsuffizienzmedikation					
Diuretika (C03)	28,2% (37/131)	27,1% (76/280)	39,9% (223/559)	70,0% (520/743)	<0,0001

Anhang

Variable	1.Quartil (<171 pg/ml)	2. Quartil (171,0 – 373,0 pg/ml)	3.Quartil (373,0 – 983,7 pg/ml)	4. Quartil (> 983,7 pg/ml)	p
Beta-Rezeptorantagonisten (C07)	44,3% (58/131)	68,6% (192/280)	77,3% (432/559)	81,6% (606/743)	<0,0001
Calcium Antagonisten C08	Kanal- 20,6% (27/131)	23,9% (67/280)	22,5% (126/559)	19,7% (146/743)	0,26
ACE-Hemmer (C09A/B)	50,4% (66/131)	40,0% (112/280)	48,1% (269/559)	50,2% (373/743)	0,093
Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (C09C/D)	29,8% (39/131)	35,7% (100/280)	36,7% (205/559)	31,6% (235/743)	0,55
Marker der kardialen Funktion/ Struktur					
LVEF (%)	55,4 (7,2)	55,4 (8,1)	52,9 (10,2)	44,8 (12,6)	<0,0001
LV E/E'	7,51 (5,65/9,93)	8,63 (6,34/11,01)	9,67 (7,33/11,91)	11,40 (8,27/16,78)	<0,0001
LVM (g/m ^{2,7})	46,6 (12,2)	46,6 (13,3)	51,0 (14,4)	58,9 (18,2)	<0,0001
End-diastolisches Volumen (ml)	97,2 (77,8/119,8)	94,0 (78,4/121,0)	107,1 (84,0/136,0)	122,0 (90,8/165,9)	<0,0001
Anthropometrie					
BMI (kg/m)	31,4 (5,6)	29,7 (5,2)	29,2 (5,0)	28,6 (5,1)	<0,0001
Taille-Hüfte-Quotient	0,63 (0,08)	0,60 (0,08)	0,60 (0,08)	0,59 (0,08)	0,0039
Biomarker					
CT-proAVP [pmol/l]	5,67 (3,9/10,25)	5,08 (3,75/7,75)	6,16 (4,02/10,31)	10,98 (5,7/22,46)	<0,0001
MR-proADM [nmol/l]	0,60 (0,51/0,71)	0,65 (0,55/0,74)	0,69 (0,58/0,84)	0,90 (0,73/1,19)	<0,0001
MR-proANP [pmol/l]	51,2 (35,9/65,8)	82,8 (65,1/101,1)	121,9 (92,5/153,2)	221,8 (166,3/308,0)	<0,0001

Kontinuierliche Variablen wurden mit Ausnahme von BMI, LVEF und Taille-Hüfte-Quotient mit Median und Quartilen angegeben. Genannte Ausnahmen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Diskrete Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Tumorerkrankungen, KHK, pAVK, Leberfunktionsstörungen, Z.n. ven. Thrombembolie, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden aus anamnestischer Information erhoben. COPD wurde als FEV1/FVC<0.7 definiert. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert über eGFR<60 ml/min/1,73 m². Medikamente wurden nach ATC-Gruppen anamnestisch erhoben. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMI: linksventrikulärer Masseindex, BMI: *Body Mass Index*, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

Anhangstabelle 6: Korrelation vaskulärer Biomarker mit klinischen und laborchemischen Markern

	CT-proAVP [pmol/l]		MR-proADM [nmol/l]	
	Spearman's rank	P-Wert	Spearman's rank	P-Wert
CT-proAVP [pmol/l]	1,0	<0,0001	0,53	<0,0001
MR-proADM [nmol/l]	0,53	<0,0001	1,0	<0,0001
MR-proANP [pmol/l]	0,36	<0,0001	0,62	<0,0001
NT-proBNP [pg/ml]	0,37	<0,0001	0,59	<0,0001
Demographie				
Age [Jahre]	0,23	<0,0001	0,51	<0,0001
Marker kardialer Struktur/Funktion				
LVEF [%]	-0,33	<0,0001	-0,27	<0,0001
LV E/E'	0,20	<0,0001	0,37	<0,0001
LVMi [g/m ^{2,7}]	0,32	<0,0001	0,33	<0,0001
Laborparameter				
C-Peptid (ng/ml)	0,44	<0,0001	0,47	<0,0001
CRP [mg/l]	0,23	<0,0001	0,38	<0,0001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	-0,41	<0,0001	-0,68	<0,0001
HbA1c [%]	0,24	<0,0001	0,30	<0,0001
HDL [mg/dl]	-0,30	<0,0001	-0,18	<0,0001
HOMA-IR	0,34	<0,0001	0,33	<0,0001
LDL [mg/dl]	-0,14	<0,0001	-0,15	<0,0001

Ergebnisse der Spearman's rank Korrelationsanalyse für CT-proAVP und MR-proADM. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, CRP: C-reaktives Peptid, eGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance*

Anhangstabelle 7: Korrelation natriuretischer Peptide mit klinischen und laborchemischen Markern

	MR-proANP [pmol/l]		NT-proBNP [pg/ml]	
	Spearman's rank	P-Wert	Spearman's rank	P-Wert
CT-proAVP [pmol/l]	0,36	<0,0001	0,37	<0,0001
MR-proADM [nmol/l]	0,62	<0,0001	0,59	<0,0001
MR-proANP [pmol/l]	1,0	<0,0001	0,86	<0,0001
NT-proBNP [pg/ml]	0,86	<0,0001	1,0	<0,0001
Demographie				
Age [Jahre]	0,52	<0,0001	0,46	<0,0001
Marker kardialer Struktur/Funktion				
LVEF [%]	-0,33	<0,0001	-0,45	<0,0001
LV E/E'	0,41	<0,0001	0,43	<0,0001
LVMi [g/m ^{2,7}]	0,32	<0,0001	0,41	<0,0001
Laborparameter				
C-peptid (ng/ml)	0,19	<0,0001	0,24	<0,0001
CRP [mg/l]	0,14	<0,0001	0,23	<0,0001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	-0,57	<0,0001	-0,50	<0,0001
HbA1c [%]	0,19	<0,0001	0,23	<0,0001
HDL [mg/dl]	-0,051	0,0045	-0,11	<0,0001
HOMA-IR	0,099	<0,0001	0,14	<0,0001
LDL [mg/dl]	-0,17	<0,0001	-0,17	<0,0001

Ergebnisse der Spearman's rank Korrelationsanalyse für MR-proANP und NT-proBNP. LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion, LV: linksventrikulär, LVMi: linksventrikulärer Masseindex, CRP: C-reaktives Peptid, eGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance*

Anhangstabelle 8: Medikation mit Einfluss auf vaskuläre Biomarker

Medikation (ATC)	Beta [CI 95%]	Holm adj. p	Beta [CI 95%]	Holm adj. p
Antacida (A02A)			0,372 [0,211;0,532]	<0,001
Mittel bei peptischem Ulcus (A02B)	0,223 [0,170;0,276]	<0,001	0,152 [0,129;0,176]	<0,001
Prokinetika (A03F)			0,272 [0,139;0,405]	0,0043
Gallentherapie (A05A)	0,868 [0,473;1,26]	0,001	0,567 [0,388;0,746]	<0,001
Mittel gegen Obstipation (A06A)			0,240 [0,153;0,328]	<0,001
Insuline und Analoga (A10A)	0,537 [0,440;0,634]	<0,001	0,236 [0,193;0,280]	<0,001
Orale Antidiabetika (A10B)	0,145 [0,0708;0,220]	0,011	0,0763 [0,0429;0,110]	<0,001
Vitamin A und D (A11C)			0,111 [0,0720;0,151]	<0,001
Calciumpräparate (A12A)			0,170 [0,0832;0,257]	0,009
Kaliumpräparate (A12B)	0,473 [0,303;0,642]	<0,001	0,243 [0,169;0,318]	<0,001
Antithrombotische Medikamente (B01A)	0,223 [0,167;0,278]	<0,001	0,154 [0,130;0,179]	<0,001
Eisenhaltige Substanzen (B03A)	0,727 [0,513;0,941]	<0,001	0,386 [0,289;0,483]	<0,001
Andere Antianämika (B03X)	2,59 [2,19;3,00]	<0,001	1,41 [1,23;1,59]	<0,001
Kardiale Glykoside (C01A)	0,540 [0,377;0,703]	<0,001	0,287 [0,215;0,358]	<0,001
Antiarrhythmika Klasse I und III (C01B)	0,455 [0,341;0,568]	<0,001	0,229 [0,178;0,280]	<0,001
Zentrale antiadrenerge Antihypertensiva (C02A)	0,402 [0,213;0,591]	0,003	0,246 [0,161;0,330]	<0,001
Periphere antiadrenerge Antihypertensiva (C02C)			0,217 [0,0949;0,340]	0,034
Gefäßwirksame Antihypertensiva (C02D)	0,648 [0,282;1,00]	0,042	0,371 [0,205;0,537]	<0,001
Thiazide (C03A)			0,138 [0,0838;0,193]	<0,001
Low ceiling Diuretika exkl., Thiazide (C03B)	0,659 [0,316;1,00]	0,013	0,525 [0,375;0,675]	<0,001
High-ceiling Diuretika (C03C)	0,834 [0,780;0,887]	<0,001	0,381 [0,357;0,405]	<0,001
Kalium-sparende Diuretika (C03D)	0,540 [0,470;0,610]	<0,001	0,252 [0,221;0,284]	<0,001
Beta-Rezeptorantagonisten (C07A)	0,222 [0,171;0,273]	<0,001	0,145 [0,122;0,167]	<0,001
ACE-Antagonisten (C09A)	0,154 [0,0983;0,209]	<0,001	0,0498 [0,025;0,0746]	0,0057
ACE-Antagonisten, Kombinationen (C09B)			0,0837 [0,049;0,117]	<0,001

Anhang

Medikation (ATC)	Beta [CI 95%]	Holm adj. p	Beta [CI 95%]	Holm adj. p
Fettstoffwechselwirksame Substanzen (C10A)			0,0560 [0,033;0,0795]	<0,001
Systemische Kortikosteroide (H02A)			0,174 [0,119;0,229]	<0,001
Sulfonamide und Trimetoprim (J01E)			0,368 [0,213;0,524]	<0,001
Direkt antivirale Medikamente (J05A)			0,293 [0,171;0,415]	<0,001
Immunsuppressive (L04A)	0,314 [0,148;0,481]	0,018	0,269 [0,194;0,343]	<0,001
Nichtsteroidale Antiphlogistika (M01A)				
Gichtmittel (M04A)	0,511 [0,432;0,590]	<0,001	0,292 [0,257;0,326]	<0,001
Opioide (N02A)	0,330 [0,191;0,468]	<0,001	0,210 [0,149;0,272]	<0,001
Andere Analgetika (N02B)			0,103 [0,0514;0,154]	0,006
Antidepressiva (N06A)			0,0943 [0,0526;0,136]	<0,001
Inhalative Sympathomimetika (R03A)			0,114 [0,0745;0,154]	<0,001
Andere Inhalativa bei Obstruktion (R03B)			0,140 [0,0890;0,192]	<0,001
Andere systemische Antiobstruktiva (R03D)	0,589 [0,360;0,818]	<0,001	0,269 [0,165;0,372]	<0,001
Andere Ophthalmika (S01X)	-0,206 [-0,31;-0,097]	0,018		

Resultate separater linearer Regressionsanalysen mit dem Biomarker als abhängige Variable. Nur ATC-Gruppen mit n=10 und größer inkludiert. Korrigiert nach Bonferroni-Holm. CI: Konfidenzintervall.

Anhangstabelle 9: Medikation mit Einfluss auf natriuretische Peptide

Medikation (ATC)	MR-proANP		NT-proBNP	
	Beta [CI 95%]	Holm adj. p	Beta [CI 95%]	Holm adj. p
Mittel bei peptischem Ulcus (A02B)	0,220 [0,177;0,263]	<0,001	0,489 [0,398;0,579]	<0,001
Gallentherapie (A05A)	0,604 [0,274;0,934]	0,028		
Insuline und Analoga (A10A)			0,546 [0,374;0,717]	<0,001
Calciumpräparate (A12A)	0,444 [0,307;0,581]	<0,001		
Kaliumpräparate (A12B)			1,12 [0,836;1,41]	<0,001
Antithrombotische Medikamente (B01A)	0,402 [0,357;0,446]	<0,001	0,959[0,868;1,05]	<0,001
Eisenhaltige Substanzen (B03A)				
Andere Antianämika (B03X)	1,77 [1,37;2,17]	<0,001	3,17[2,44;3,89]	<0,001
Kardiale Glykoside (C01A)	0,540 [0,407;0,672]	<0,001	1,59[1,32;1,86]	<0,001
Antiarrhythmika Klasse I und III (C01B)	0,526 [0,432;0,619]	<0,001	1,05 [0,851;1,25]	<0,001
Vasodilatoren (C01D)	0,203 [0,0999;0,305]	0,010		
Sonstige Kardiaka (C01E)	0,138 [0,0607;0,215]	0,039	0,441 [0,278;0,604]	<0,001
Periphere antiadrenerge Antihypertensiva (C02C)	0,409 [0,184;0,634]	0,031		
Gefäßw. Antihypertensiva (C02D)	0,591 [0,285;0,896]	0,013		
Thiazide (C03A)	0,237 [0,137;0,337]	<0,001	0,522 [0,313;0,730]	<0,001
Low ceiling Diuretika (C03B)	0,540 [0,263;0,818]	0,012	1,11 [0,524;1,70]	0,018
High-ceiling Diuretika (C03C)	0,588 [0,542;0,633]	<0,001	1,41 [1,32;1,51]	<0,001
Kalium-sparende Diuretika (C03D)	0,464 [0,406;0,522]	<0,001	1,36 [1,24;1,47]	<0,001
Beta-Rezeptorantagonisten (C07A)	0,398 [0,358;0,438]	<0,001	0,931 [0,848;1,01]	<0,001
ACE-Antagonisten (C09A)	0,122 [0,0766;0,167]	<0,001	0,428 [0,333;0,522]	<0,001
ACE-Antagonisten, Komb. (C09B)			0,260 [0,130;0,391]	0,0082
Fettstoffwechsel Substanzen (C10A)	0,117 [0,074;0,160]	<0,001	0,310 [0,22;0,400]	<0,001
Systemische Kortikosteroide (H02A)	0,188 [0,085;0,290]	0,028		
Nichtsteroidale Antiphlogistika (M01A)			-0,293 [-0,45; -0,134]	0,027
Gichtmittel (M04A)	0,319 [0,254;0,385]	0,0000010	0,717 [0,578;0,855]	0,0000010

Resultate separater linearer Regressionsanalysen mit dem Biomarker als abhängige Variable. Nur ATC-Gruppen mit n=10 und größer inkludiert. Korrigiert nach Bonferroni-Holm. CI: Konfidenzintervall.

Anhangstabelle 10: HF-Hospitalisierung in Stage C/D Heart Failure

Biomarker	Hazard Ratio [95%CI]	P-Wert
log (CT-proAVP) [SD]	1,587 [1,428; 1,744]	<0,0001
log (MR-proADM) [SD]	1,584 [1,441; 1,724]	<0,0001
log (MR-proANP) [SD]	2,035 [1,783; 2,322]	<0,0001
log (NT-proBNP) [SD]	2,269 [1,992; 2,584]	<0,0001

Ergebnis separater Cox Regressionsmodelle mit logarithmiertem Biomarker als Prädiktor der Hospitalisierung, Die Veränderung des Biomarkers um eine Standardabweichung wurde zugrunde gelegt. Adjustiert nach Alter und Geschlecht SD: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall

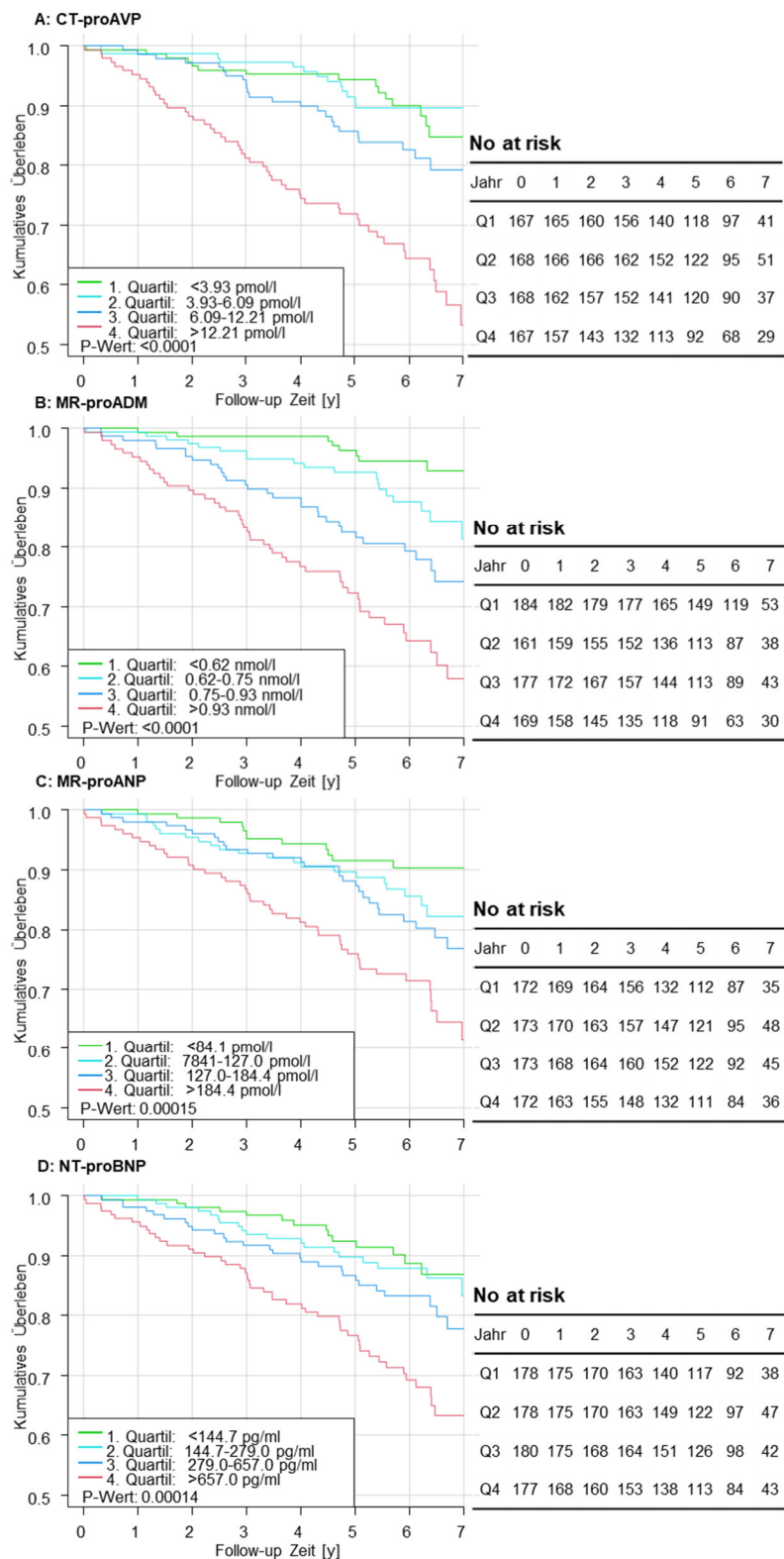
Anhangstabelle 11: HI-Hospitalisierung in Phänotypen der HI

	HFpEF		HFmrEF		HFrEF	
	HR [95%CI]	P-Wert	HR [95%CI]	P-Wert	HR [95%CI]	P-Wert
log (CT-proAVP) [SD]	1.43 [1.19; 1.73]	0.0002	1.47 [1.18; 1.84]	0.0007	1.35 [1.14; 1.61]	0.0006
log (MR-proADM) [SD]	1.61 [1.35; 1.92]	<0.0001	1.49 [1.17; 1.91]	0.0013	1.34 [1.15; 1.56]	0.0001
log (MR-proANP) [SD]	2.21 [1.68; 2.91]	<0.0001	1.57 [1.17; 2.11]	0.0025	1.48 [1.19; 1.84]	0.0004
log (NT-proBNP) [SD]	2.29 [1.74; 3.00]	<0.0001	1.88 [1.35; 2.63]	0.0002	1.39 [1.10; 1.77]	0.0068

Ergebnis separater Cox Regressionsmodelle mit logarithmiertem Biomarker als Prädiktor der Hospitalisierung. Die Veränderung des Biomarkers um eine Standardabweichung wurde zugrunde gelegt. Adjustiert nach Alter und Geschlecht SD: Standardabweichung. CI: Konfidenzintervall

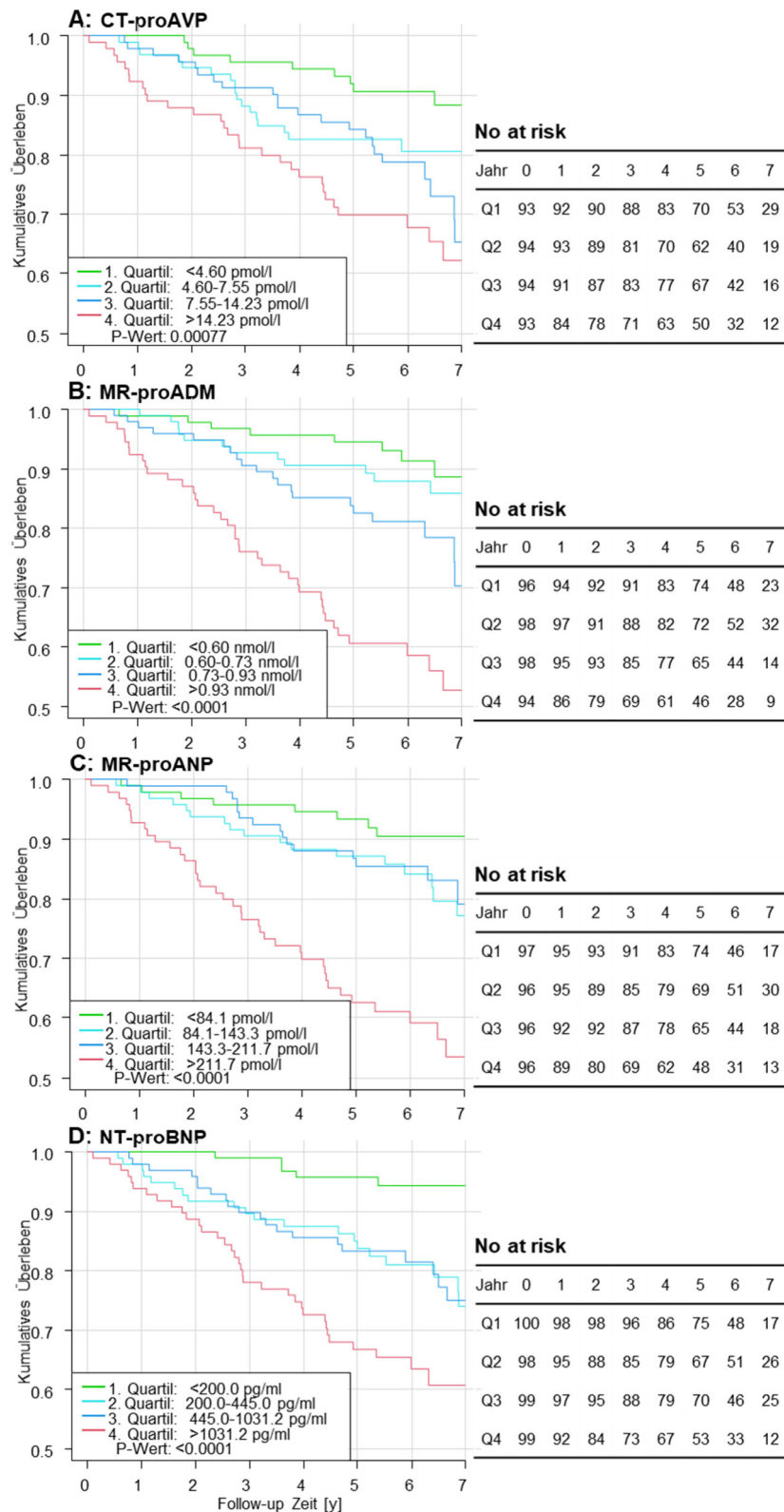
8.2 Abbildungen des Anhangs

Anhangsabbildung 1: Überleben in HFpEF nach Quartilen der Biomarker



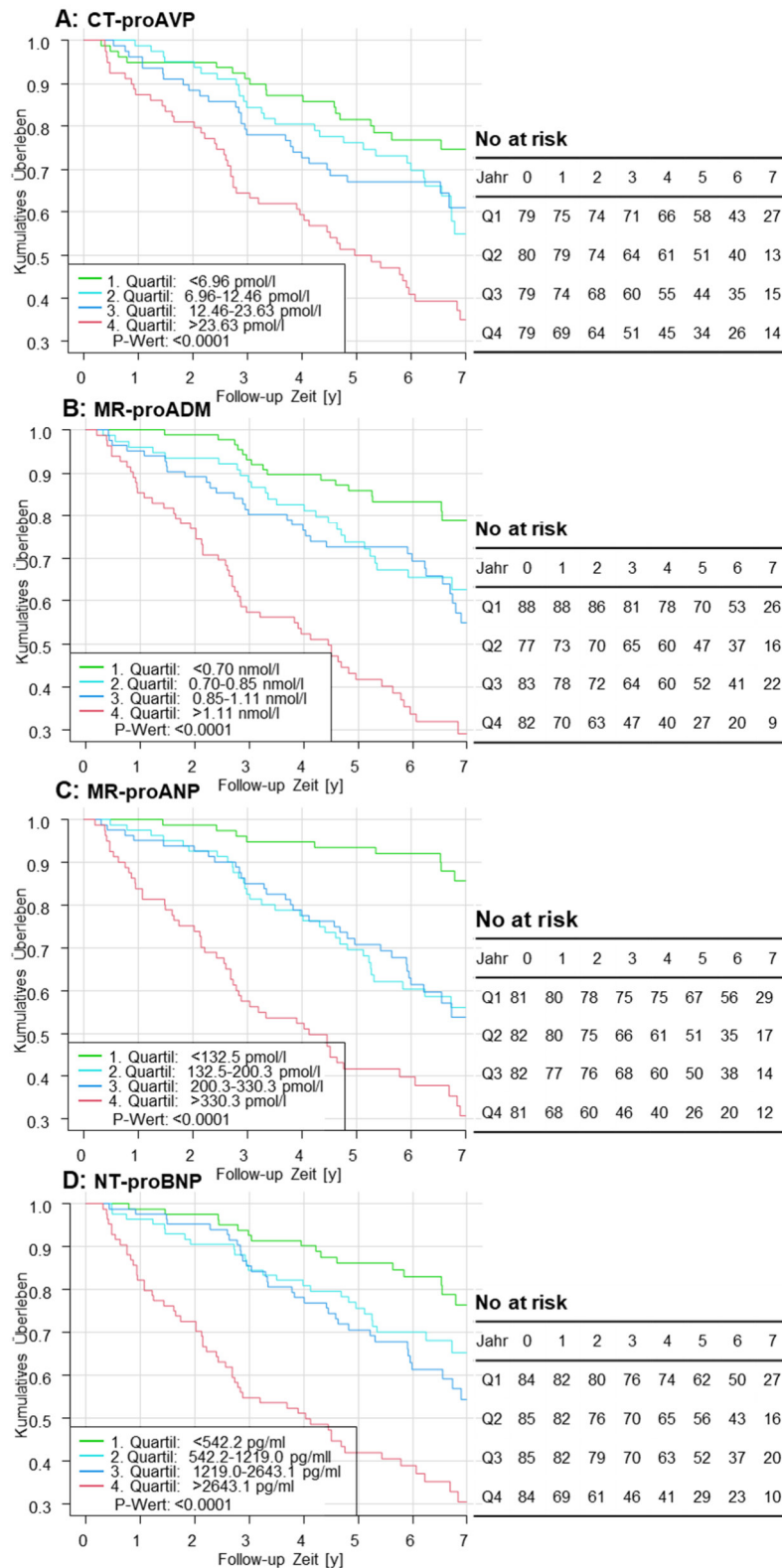
Anhangsabbildung 1: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben in HFpEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

Anhangsabbildung 2: Überleben in HFmrEF nach Quartilen der Biomarker



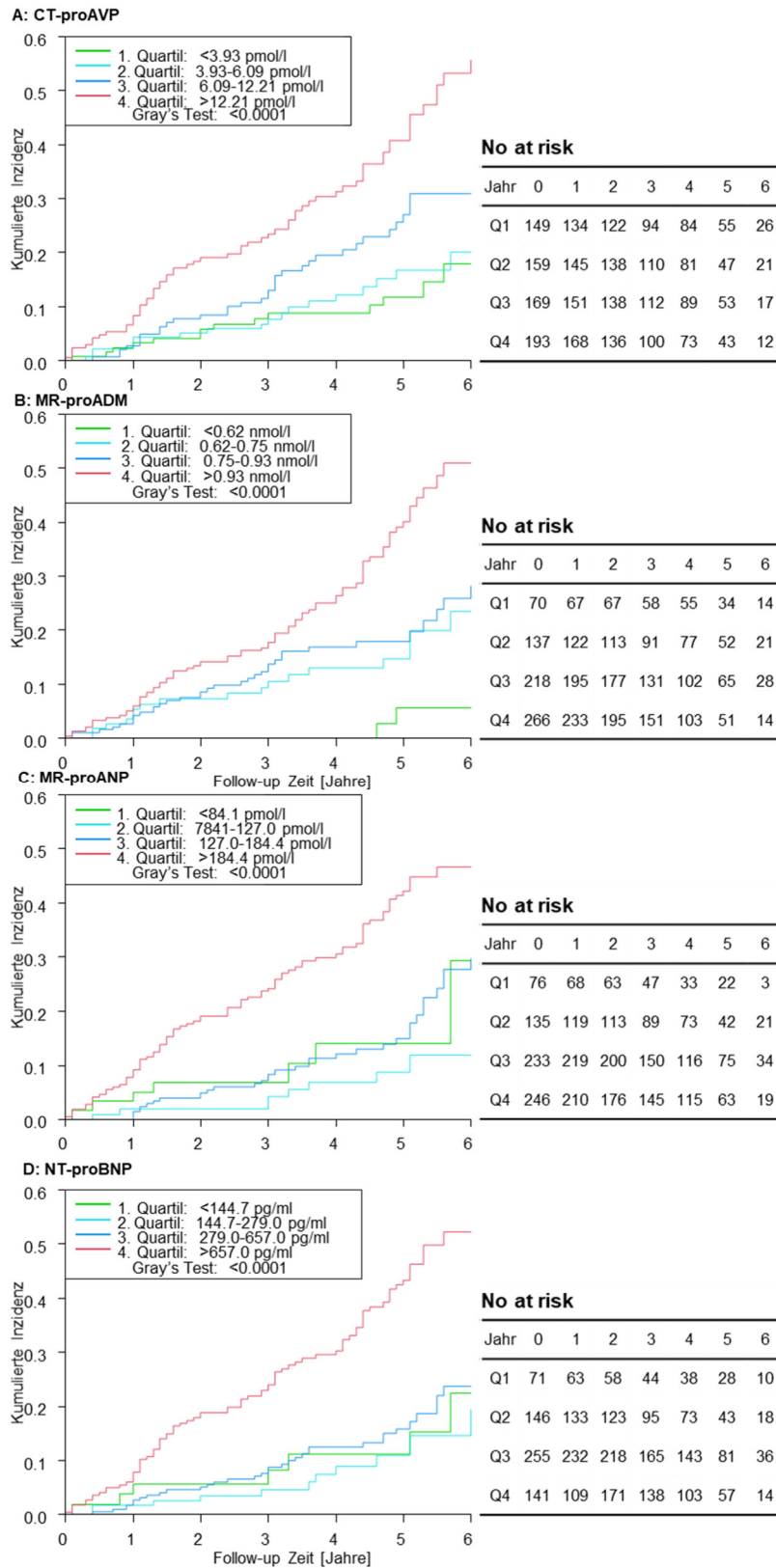
Anhangsabbildung 2: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben in HFmrEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

Anhangsabbildung 3: Überleben in HFrEF nach Quartilen der Biomarker



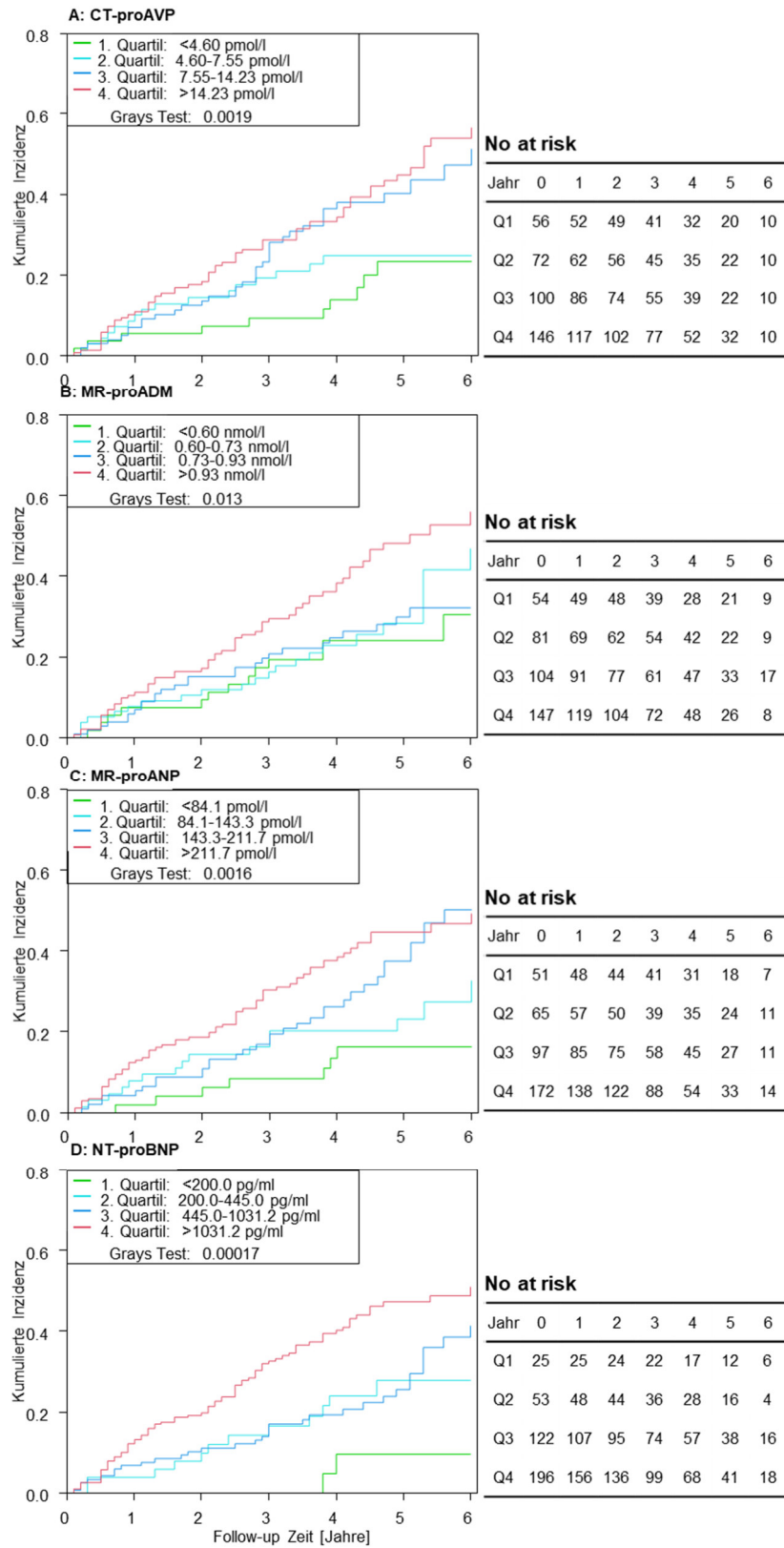
Anhangsabbildung 3: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für das Überleben in HFrEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 5,79 Jahre (IQR: 4,11; 6,72 Jahre).

Anhangsabbildung 4: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HFpEF



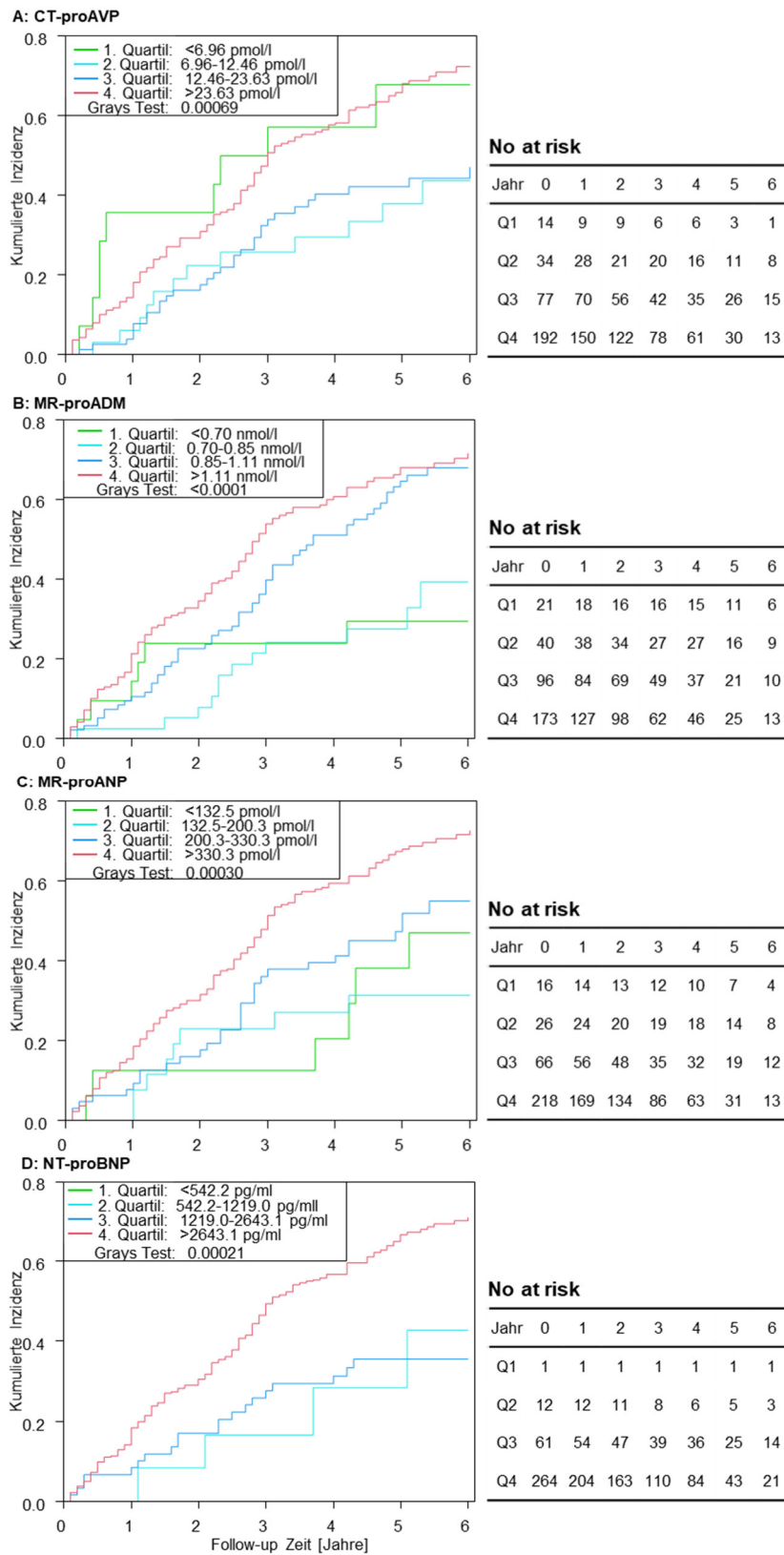
Anhangsabbildung 4: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz in HFpEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 3,51 Jahre (IQR: 2,02; 5,01 Jahre).

Anhangsabbildung 5: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HFmrEF



Anhangsabbildung 5: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz in HFmrEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 3,51 Jahre (IQR: 2,02; 5,01 Jahre).

Anhangsabbildung 6: Kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in HF_rEF



Anhangsabbildung 6: Ergebnisse separater Kaplan-Meier-Analysen für Verschlechterung der Herzinsuffizienz in HF_rEF aufgeteilt nach Quartilen der Biomarker. Medianes *Follow-up* 3,51 Jahre (IQR: 2,02; 5,01 Jahre).