

**Diplomarbeit**

**ÜBERPRÜFUNG DER GENERALISIERBARKEIT  
VON HFpEF/HFmrEF OUTCOME STUDIEN BEI  
PATIENTINNEN MIT CHRONISCHER  
HERZINSUFFIZIENZ MIT ERHALTENER  
PUMPFUNKTION**

**Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien von fünf großen  
HFpEF/HFmrEF Studien in einem Patientenkollektiv der Notaufnahme für  
Innere Medizin des Universitätsklinikums Graz**

eingereicht von

**Viktoria Santner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin,**

**Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Nicolas Dominik Verheyen**

**Univ.-Prof. Dr.med. Frank Edelmann**

Graz, am 21.12.2022

## ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 21.12.2022*

*Viktoria Santner eh.*

## **Danksagung**

Allen voran gilt mein größter Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer, Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med., Nicolas Dominik Verheyen, der dieses Projekt überhaupt möglich machte. Er gab mir die Chance, von Beginn an in einem großartigen Studienteam mitzuarbeiten und weckte mein Interesse für klinische Forschung. Er unterstützte mich die letzten zwei Jahre des Studiums kontinuierlich mein medizinisches und wissenschaftliches Wissen zu erweitern.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer, Univ.-Prof. Dr.med., Frank Edelmann bedanken, der mir bei kniffligen Fragestellungen stets zur Seite stand.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an Dr.med.univ. Hermann Riepl für die ausführliche Datenerhebung, die dieser Arbeit zu Grunde lag, aussprechen.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Freund und Freunden bedanken, die mich über die letzten Jahre hinweg immer begleitet und unterstützt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i> .....	II
<b>Danksagung</b> .....	III
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	VI
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	VIII
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IX
<b>Zusammenfassung</b> .....	X
<b>Abstract</b> .....	XII
<b>Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen</b> .....	XIII
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Die chronische Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Terminologie und Klassifikation.....	1
1.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener und leicht reduzierter Ejektionsfraktion .....	3
1.2.1 Definition .....	3
1.2.2 Epidemiologie .....	3
1.2.3 Klinik und Diagnostik .....	3
1.2.4 Therapie.....	6
1.2.5 Prognose.....	8
1.3 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Herzinsuffizienz .....	9
1.3.1 Physiologie.....	9
1.3.2 Pathophysiologie bei Herzinsuffizienz .....	10
1.3.3 Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems .....	11
1.4 Randomisiert kontrollierte Studien .....	13
1.4.1 Der Selektionsbias.....	13
1.5 Die fünf großen HFpEF/HFmrEF-Studien .....	17
1.5.1 CHARM-Preserved .....	17

1.5.2 I-PRESERVE .....	17
1.5.3 TOPCAT .....	18
1.5.4 PARAGON-HF .....	18
1.5.5 EMPEROR-Preserved .....	19
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Selektionsbias bei HFpEF/HFmrEF Outcome Studien .....	20
2.2 Hypothese .....	21
2.3 Auswahl des Patientenkollektivs .....	22
2.5 Erhebung der Daten .....	26
2.6 Statistische Methoden .....	27
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 Baseline Charakteristika .....	28
3.2 Einschlussraten .....	31
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>34</b>
4.1 Limitationen.....	36
4.2 Stärken .....	37
4.3 Schlussfolgerung.....	38
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>39</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme-Inhibitor
ADH	Antidiuretisches Hormon
AE	Adverse event
AF	Atrial fibrillation
ALT	Alanin-Aminotransaminase
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin Rezeptor-Nepriylsin Inhibitor
AST	Aspartat-Aminotransaminase
AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
bpm	beats per minute
CHARM-Preserved	Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved
CMP	Cardiomyopathy
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy - defibrillator
DBP	Diastolic blood pressure
DIG-Preserved	Digitalis Investigation Group - Preserved Trial
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Heart failure
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrfEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz

HR	Hazard ratio
I-PRESERVE	The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial
LV	Linksventrikulär
LA	Linksatrial
LTOT	Long term oxygen therapy
LVAD	Left ventricular assist device
MI	Myokardinfarkt
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PARAGON-HF	Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction
PCI	Percutaneous coronary intervention
PEP-CHF	The perindopril in elderly people with chronic heart failure trial
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renaler Blutfluss
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse event
SBP	Systolic blood pressure
SGLT-2	Sodium-glucose Cotransporter-2
SGLT-2-I	Sodium-glucose Cotransporter-2-Inhibitor
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
SR	Sinusrhythmus
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

## **Abbildungsverzeichnis**

***Abbildung 1: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.***

*Eigene Abbildung. Adaptiert nach Silbernagl et Despopoulos und Sayer et Bhat (19, 21)*

..... 10

***Abbildung 2: RAAS-Blockade.***

*Eigene Abbildung. Adaptiert nach Silbernagl et Despopoulos und Sayer et Bhat (19, 21)*

..... 12

***Abbildung 3: Auswahl der HFpEF-/HFmrEF-Kohorte.***

*Eigene Abbildung. .... 22*

***Abbildung 4: Einschussraten im Zwei-Schritte-Modell.***

*Eigene Abbildung. .... 31*

***Abbildung 5: Einschussraten inklusive modifizierbaren Ausschlusskriterien.***

*Eigene Abbildung. .... 32*

## **Tabellenverzeichnis**

***Tabelle 1: NYHA-Klassifikation.***

*Adaptiert nach McDonagh et al (4)..... 2*

***Tabelle 2: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz.***

*Adaptiert nach Ponikowski et al (9). .... 4*

***Tabelle 3: Diagnostik der HFpEF: Schwellenwerte.***

*Adaptiert nach McDonagh et al (4)..... 5*

***Tabelle 4: HFpEF/HFmrEF Outcome Studien.***

*Adaptiert nach Yusuf et al., Cleland et al., Ahmed et al., Massie et al., Pitt et al., Solomon et al. und Anker et al. (11, 13-18)..... 7*

***Tabelle 5: Rekrutierungsrate pro Studienzentrum pro Jahr.***

*Adaptiert nach Yusuf et al., Massie et al., Pitt et al., Solomon et al. und Anker et al (11, 14-16, 18)..... 20*

***Tabelle 6: Ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien.***

*Adaptiert nach Swedberg et al., Carson et al., Desai et al., Solomon et al. und Anker et al. (30-34). .... 25*

***Tabelle 7: Baseline-Charakteristika. .... 30***

***Tabelle 8: Hauptausschlusskriterien. .... 33***

## **Zusammenfassung**

### **Zielsetzung**

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener oder leicht reduzierter Ejektionsfraktion ist für mehr als die Hälfte aller kardialer Dekompensationen verantwortlich. Trotz der hohen Prävalenz von HFpEF/HFmrEF verzeichneten Outcome Studien teilweise niedrige Rekrutierungsraten, was darauf hindeutet, dass Studienpopulationen eventuell nur Subgruppen der realen Populationen darstellen. Wir untersuchten daher die Anwendbarkeit der Ein- und Ausschlusskriterien von CHARM-Preserved, I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF und EMPEROR-Preserved in einer Kohorte von PatientInnen mit dekompensierter Herzinsuffizienz.

### **Methoden**

Wir führten eine systematische retrospektive Datenerhebung aller PatientInnen durch, die innerhalb eines Jahres in der Notaufnahme für Innere Medizin des Universitätsklinikums Graz vorstellig wurden. In Übereinstimmung mit internationalen Herzinsuffizienz-Guidelines identifizierten wir 554 PatientInnen mit dekompensierter Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion größer gleich 40%. Wir exkludierten 147 PatientInnen, die sogenannte allgemeine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an einer Studie, wie Demenz oder Wohnsitz in einem Pflegeheim, erfüllten. Bei den verbleibenden PatientInnen wandten wir, für jede Studie separat, die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien von CHARM-Preserved, I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF und EMPEROR-Preserved an.

### **Ergebnisse**

Die ausgewählte Kohorte (n=407) umfasste 211 Frauen (52%), das Durchschnittsalter lag bei 78±9 Jahren. Der mittlere NT-proBNP-Wert (IQR) lag bei 3088 (1547-6954) pg/ml und die mittlere eGFR bei 49±20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bei Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien sank die Einschussrate von 92% (nur Einschusskriterien) auf 81% (sowohl Einschuss- als auch permanente Ausschlusskriterien) für CHARM-Preserved, von 83% auf 40% für I-PRESERVE, von 70% auf 35% für TOPCAT, von 74% auf 28% für PARAGON-HF und von 79% auf 48% für EMPEROR-Preserved.

### **Diskussion**

Unsere Daten deuten darauf hin, dass insbesondere die jüngeren HFpEF/HFmrEF Outcome Studien (I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF, EMPEROR-Preserved) systematisch

einen großen Anteil der HFpEF/HFmrEF Population ausgeschlossen haben. Die Verallgemeinerung von Studienergebnissen, aber auch von Post-hoc-Analysen, die in Studienkohorten durchgeführt wurden, sollten in diesem Kontext mit Vorsicht angewandt werden.

## **Abstract**

### **Objective**

Heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction accounts for more than half of all heart failure decompensations. Despite the high prevalence of HFpEF/HFmrEF, outcome trials partly reported low recruitment rates indicating that trial populations only represent subgroups of real-world populations. We therefore aimed to assess the applicability of eligibility criteria of CHARM-Preserved, I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved in a cohort of patients with decompensated heart failure.

### **Methods**

We performed a systematic retrospective medical records review of all patients presenting in the internal emergency unit of the University Hospital Graz in one year. In accordance with international heart failure guidelines, we identified 554 patients with decompensated heart failure and a ejection fraction above or equal to 40%. We excluded 147 patients who fulfilled general trial exclusion criteria such as dementia or nursing home residency. Following that, we serially applied major in- and exclusion criteria of CHARM-Preserved, I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved.

### **Results**

The selected cohort (n=407) included 211 females (52%), mean age was 78±9 years. Median NT-proBNP (IQR) was 3088 (1547–6954) pg/ml and mean eGFR was 49±20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. When applying in- and exclusion criteria, eligibility rates decreased from 92% (only inclusion criteria) to 81% (both inclusion and permanent exclusion criteria) for CHARM-Preserved, from 83% to 40% for I-PRESERVE, from 70% to 35% for TOPCAT, from 74% to 28% for PARAGON-HF, and from 79% to 48% for EMPEROR-Preserved.

### **Conclusion**

Our data indicate that particularly the recent HFpEF/HFmrEF outcome trials (I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF, EMPEROR-Preserved) might have systematically excluded a large proportion of the HFpEF/HFmrEF population. Generalization of trial results, but also of post-hoc analyses performed in trial cohorts, should be performed in this context.

## **Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Im Zuge der Erarbeitung dieser Diplomarbeit konnten drei Abstracts basierend auf dieser Datenerhebung erfolgreich bei nationalen und internationalen Kongressen eingereicht und veröffentlicht werden.

Das Abstract unter dem Titel - *Proportion of patients with decompensated heart failure and LVEF above 40% fulfilling eligibility criteria of large HFpEF/HFmrEF outcome trials – a retrospective cohort analysis* - wurde bei der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie präsentiert und veröffentlicht (1).

Des Weiteren wurden Daten dieses Projekts unter dem Titel - *Eligibility for HFpEF and HFmrEF outcome trials and mortality risk in a cohort of decompensated heart failure patients. Do trial cohorts match with reality?* - beim jährlichen Heart Failure Kongress der European Society of Cardiology präsentiert (2).

Zusätzlich wurde ein Abstract unter dem Titel - *Eligibility for HFpEF/HFmrEF outcome trials and mortality risk in a cohort of decompensated heart failure patients* - bei der Jahrestagung 2022 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft veröffentlicht (3).

# 1. Einleitung

## 1.1 Die chronische Herzinsuffizienz

Der Begriff der Herzinsuffizienz (HI) beschreibt ein klinisches Syndrom verschiedenster Ätiologie. Es ist durch typische Symptome wie Kurzatmigkeit und Fatigue gekennzeichnet und wird oft von klinischen Zeichen wie erhöhtem Jugularvenendruck, pulmonalen Rasselgeräuschen oder Beinödemen begleitet (4).

Die Inzidenz der HI hat in den letzten Jahren trotz besserer Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zugenommen. Dies ist auf das Älterwerden der Bevölkerung zurückzuführen. Die aktuelle Inzidenz der HI liegt im europäischen Raum bei 3/1000 Personenjahren aller Altersgruppen. Man geht aktuell von einer Prävalenz von 1-2% bei Erwachsenen aus, wobei diese mit steigendem Alter zunimmt (4).

Als Ursache können sowohl strukturelle als auch funktionelle Abnormalitäten des Herzens vorliegen, die in weiterer Folge zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder einer verminderten Auswurfleistung des Herzens führen. Je nach Schweregrad der HI treten diese Beschwerden bei Belastung oder bereits in Ruhe auf (4, 5). Es gibt ein breites Spektrum an möglichen Ursachen einer HI. Pathophysiologisch kann die HI durch eine systolische oder diastolische Ventrikelfunktionsstörung oder durch Herzrhythmusstörungen bedingt sein. Mögliche Ursachen einer systolischen Ventrikelfunktionsstörung sind unter anderem eine Kontraktionsschwäche des Myokards durch eine koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien oder Myokarditis. Des Weiteren kann sie durch eine erhöhte Ventrikelwandspannung bei Volumenbelastung (durch z.B. Insuffizienzventilen) oder bei Druckbelastung (z.B. durch Stenoseventilen, pulmonale oder arterielle Hypertonie) bedingt sein. Zu den Ursachen einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung zählt man unter anderem die arterielle Hypertonie, Pericarditis constrictiva, restriktive Kardiomyopathie oder einen Perikarderguss. Außerdem können diverse Brady- oder Tachykardien unterschiedlichster Ätiologie eine HI bedingen (5).

### 1.1.1 Terminologie und Klassifikation

Je nach Terminologie gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, die HI einzuteilen. Will man den Schweregrad der HI beurteilen, können die subjektiven Beschwerden des Patienten/der

Patientin zur Einteilung herangezogen werden. Hierfür gibt es die Stadieneinteilung der HI nach subjektiven Beschwerden der New York Heart Association (NYHA) (4).

NYHA Class I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Eine normale körperliche Belastung führt nicht zu übermäßiger Atemnot, Palpitationen oder Fatigue.
NYHA Class II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Es besteht Beschwerdefreiheit in Ruhe, aber eine normale körperliche Belastung führt zu übermäßiger Atemnot, Palpitationen oder Fatigue.
NYHA Class III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Es besteht Beschwerdefreiheit in Ruhe, aber weniger als normale körperliche Belastung führt zu übermäßiger Atemnot, Palpitationen oder Fatigue.
NYHA Class IV	Unfähig, eine körperliche Tätigkeit ohne Beschwerden auszuüben. Es können Symptome bereits im Ruhezustand vorhanden sein. Bei jeglicher körperlichen Belastung nehmen die Beschwerden zu.
<i>Abkürzungen: NYHA= New York Heart Association.</i>	

**Tabelle 1: NYHA-Klassifikation.**  
Adaptiert nach McDonagh et al (4).

Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation ist die Einteilung nach Ejektionsfraktion (EF), sprich der Auswurffraktion des linken Ventrikels.

- HF<sub>r</sub>EF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) ist definiert als HI mit EF kleiner gleich 40%.
- HF<sub>mr</sub>EF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction) ist definiert als HI mit EF kleiner gleich 49% und größer gleich 41%.
- HF<sub>p</sub>EF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) ist definiert als HI mit EF größer gleich 50%. Hierbei müssen auch klinische Symptome und Zeichen der HI vorliegen. Außerdem müssen zur Diagnosestellung strukturelle oder funktionelle Abnormalitäten des Herzens feststellbar sein (4).

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf HF<sub>p</sub>EF und HF<sub>mr</sub>EF.

## 1.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener und leicht reduzierter Ejektionsfraktion

### 1.2.1 Definition

Sowohl bei HFpEF als auch bei HFmrEF handelt es sich um eine Form der chronischen HI. Das bedeutet, dass im Rahmen des Syndroms, typische Symptome und klinische Zeichen der HI vorliegen. Echokardiographisch relevant ist für diese Einteilung die EF des linken Ventrikels. PatientInnen mit HFmrEF haben eine EF zwischen 41-49%. PatientInnen mit HFpEF weisen eine EF  $\geq 50\%$  auf (4).

### 1.2.2 Epidemiologie

Im Jahr 2012 waren 2,4% der US-amerikanischen Bevölkerung, die älter als 20 Jahre war, an HI erkrankt (6). Laut Prognosen soll die Prävalenz der HI bis 2030 auf 3% ansteigen (7). Rund 50% aller PatientInnen mit HI haben eine erhaltene Pumpfunktion. Auch bei PatientInnen mit HFpEF steigt das Erkrankungsrisiko mit steigendem Alter deutlich an. Zusätzlich sind jedoch auch weitere Risikofaktoren wie zum Beispiel der arterielle Hypertonus, Adipositas und eine koronare Herzerkrankung prognostisch relevant. Nach Adaptierung des Alters und weiterer Risikofaktoren ist das Risiko an HFpEF zu erkranken für Männer und Frauen gleich. Im Gegensatz dazu wird HFmrEF häufiger bei Männern gesehen (8).

### 1.2.3 Klinik und Diagnostik

Die Klinik der chronischen HI unterscheidet sich je nach Vorliegen einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz oder globaler Herzinsuffizienz. Bei der Linksherzinsuffizienz kommt es durch Rückwärtsversagen zu einer Lungenstauung. Typische Symptome sind Belastungs- oder Ruhedyspnoe, Orthopnoe und Bendopnoe. Durch verminderten Auswurf des linken Herzens kann es zusätzlich zu Leistungsminderung und Fatigue kommen. Häufig entsteht in Folge des Linksherzversagens eine Rechtsherzinsuffizienz. Durch diese kommt es zu einer Rückstauung in den Körperkreislauf und Beschwerden wie Venenstauung, Zunahme an Gewicht durch Ödeme sowie nächtlicher Harndrang treten auf (5). HFpEF und HFmrEF äußern sich durch typische Zeichen der HI (Tabelle 2).

<b>Symptome</b>	<b>Zeichen</b>
<b>Typisch</b>	<b>Spezifisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kurzatmigkeit</li> <li>- Orthopnoe</li> <li>- Paroxysmale nächtliche Dyspnoe</li> <li>- Verminderte Belastungstoleranz</li> <li>- Erschöpfung, Fatigue, verlängerte Erholungszeit nach dem Sport</li> <li>- Anschwellen der Knöchel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhter Jugularvenendruck</li> <li>- Hepatojugulärer Reflux</li> <li>- Drittes Herzgeräusch (Gallop-Rhythmus)</li> <li>- Lateral verlagertes Herzspitzenstoß</li> </ul>
<b>Weniger typisch</b>	<b>Weniger spezifisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nächtlicher Husten</li> <li>- Giemen</li> <li>- Völlegefühl</li> <li>- Appetitlosigkeit</li> <li>- Verwirrung (besonders bei älteren Menschen)</li> <li>- Depression</li> <li>- Palpitationen</li> <li>- Schwindel</li> <li>- Synkope</li> <li>- Bendopnoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtszunahme (&gt;2 kg/Woche)</li> <li>- Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener HI)</li> <li>- Gewebsschwund (Kachexie)</li> <li>- Herzgeräusche</li> <li>- Periphere Ödeme (Knöchel, sakral, skrotal)</li> <li>- Pulmonale Krepitationen</li> <li>- Klopfeschalldämmung bei Perkussion über der Lungenbasis (Pleuraerguss)</li> <li>- Tachykardie</li> <li>- Unregelmäßiger Puls</li> <li>- Tachypnoe</li> <li>- Cheyne-Stokes-Atmung</li> <li>- Hepatomegalie</li> <li>- Aszites</li> <li>- Kalte Extremitäten</li> <li>- Oligurie</li> <li>- Reduzierte Pulsamplitude</li> </ul>
<small>Abkürzungen: HI=Herzinsuffizienz.</small>	

**Tabelle 2: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz.**  
Adaptiert nach Ponikowski et al (9).

HFpEF im Speziellen ist sehr häufig mit vielen Komorbiditäten wie unter anderem arterieller Hypertonie, Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), Diabetes mellitus, Herzklappenvitien und Nierenerkrankungen assoziiert (10).

Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die sichere Diagnosestellung der Herzinsuffizienz mit EF > 40% (d.h. HFmrEF, HFpEF) noch immer Schwierigkeiten dar. Laut den 2021 veröffentlichten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) wird der folgende vereinfachte Diagnose-Algorithmus für den klinischen Gebrauch empfohlen. Zunächst müssen Symptome und klinische Zeichen der HI vorhanden sein (Tabelle 2). Dann erfolgt eine echokardiographische Untersuchung. Liegt die EF zwischen 41-49% kann die Diagnose HFmrEF gestellt werden. Ist die EF  $\geq 50\%$  müssen weitere Daten erhoben werden, um zu beweisen, dass objektive Hinweise für strukturelle oder funktionelle Anomalien des Herzens vorliegen, die das Vorhandensein einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion oder erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke erklären könnten. Die folgenden Grenzwerte (Tabelle 3) zeigen diese objektiven Kriterien, welche die Diagnosestellung einer HFpEF erleichtern sollen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine HFpEF vorliegt, wird höher, je mehr der Kriterien erfüllt sind (4).

Parameter	Grenzwert
Linksventrikulärer Massenindex	$\geq 95$ g/m <sup>2</sup> (Frauen), $\geq 115$ g/m <sup>2</sup> (Männer)
Relative Wanddicke	>0.42
Linksatrialer Volumen-Index	>34 mL/m <sup>2</sup> (SR)
E/e'-Quotient in Ruhe	>9
NT-proBNP	>125 (SR) oder
BNP	>365 (VHFA) pg/mL
	>35 (SR) oder
	>105 (VHFA) pg/mL
systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP)	>35 mmHg
Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz in Ruhe	>2.8 m/s
<small>Abkürzungen: BNP= B-type natriuretic peptide; NT-proBNP= N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid; sPAP=systolischer Pulmonalarteriendruck; SR=Sinusrhythmus; VHFA=Vorhofflimmerarrhythmie.</small>	

**Tabelle 3: Diagnostik der HFpEF: Schwellenwerte.**  
Adaptiert nach McDonagh et al (4).

#### 1.2.4 Therapie

Für HFrEF gibt es bereits ein gut etabliertes Therapieschema. Publiziert in den 2021 veröffentlichten ESC-Guidelines, zählen folgende Wirkstoffgruppen zur Standardtherapie der HFrEF, um das Mortalitätsrisiko und das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation zu reduzieren:

- Angiotensin-converting enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin Rezeptor-Nepriylsin Inhibitoren (ARNI)
- Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA)
- Beta-Blocker
- Natrium-glucose Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-I)

Des Weiteren wird die Gabe von Schleifendiuretika wie Furosemid oder Torasemid bei PatientInnen mit HFrEF mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer Stauung empfohlen. Diese sollen die typischen HI-Symptome lindern, die körperliche Belastbarkeit steigern und die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund kardialer Dekompensation reduzieren (4).

Für PatientInnen mit HFmrEF sind die Therapie-Empfehlungen der ESC-Guidelines schwächer ausgefallen, da es bisher keine prospektiven randomisiert kontrollierten Studien (RCT) gibt, die ausschließlich mit HFmrEF-PatientInnen durchgeführt wurden. Es gibt eine Klasse-1-Empfehlung für eine diuretische Therapie, um Symptome und klinische Zeichen der HI zu verbessern. Weiters gibt es eine Klasse-IIb-Empfehlung für die Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), ARNI, MRA und Beta-Blockern, um das Mortalitätsrisiko und Hospitalisierungs-Risiko zu reduzieren (4).

Bei PatientInnen mit HFpEF wurden bisher einige RCTs durchgeführt (Tabelle 4). Manche dieser Studien fokussierten sich sowohl auf HFpEF als auch auf HFmrEF. Die 2021 veröffentlichte EMPEROR-Preserved Studie war die Erste, die ihren primären Endpunkt, nämlich die Reduktion des Komposit-Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen durch den SGLT2-Inhibitor Empagliflozin, erreichte (11). Mittlerweile konnte für Dapagliflozin ebenfalls ein vergleichbarer Effekt nachgewiesen werden (12).

Studie	Studienmedikation	Publikation	Komposit- Endpunkt	Endpunkt erreicht (ja/nein)
<b>CHARM- Preserved</b>	Candesartan (ARB)	2003	kardiovaskuläre Mortalität und HI- Hospitalisierung	nein
<b>PEP-CHF</b>	Perindopril (ACE-I)	2006	Mortalität und ungeplante HI- Hospitalisierung	nein
<b>DIG- Preserved</b>	Digoxin	2006	Mortalität und HI- Hospitalisierung bei SR	nein
<b>I-PRESERVE</b>	Irbesartan (ARB)	2008	Mortalität und HI- Hospitalisierung	nein
<b>TOPCAT</b>	Spironolacton (MRA)	2014	kardiovaskuläre Mortalität, HI- Hospitalisierung und Herzstillstand	nein
<b>PARAGON- HF</b>	Entresto (ARNI) vs. Valsartan (ARB)	2019	kardiovaskuläre Mortalität und HI- Hospitalisierung	nein
<b>EMPEROR- Preserved</b>	Empagliflozin (SGLT-2-I)	2021	kardiovaskuläre Mortalität und HI- Hospitalisierung	ja

*Abkürzungen: ACE-I=Angiotensin-converting enzyme-Inhibitor; ARB=Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI=Angiotensin Rezeptor-Nepriylisin Inhibitor; CHARM-Preserved=Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; DIG-Preserved=Digitalis Investigation Group - Preserved Trial; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HI=Herzinsuffizienz; I-PRESERVE=The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; MRA=Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist; PARAGON-HF=Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; PEP-CHF=The perindopril in elderly people with chronic heart failure trial; SGLT2=Sodium-glucose Cotransporter-2-Inhibitor; SR=Sinusrhythmus; TOPCAT=Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial; vs=versus.*

**Tabelle 4: HFpEF/HFmrEF Outcome Studien.**

Adaptiert nach Yusuf et al., Cleland et al., Ahmed et al., Massie et al., Pitt et al., Solomon et al. und Anker et al. (11, 13-18).

In den neuesten ESC-Guidelines von 2021 gibt es für PatientInnen mit HFpEF somit nur eine Klasse-1-Empfehlung für die Gabe von Schleifendiuretika bei PatientInnen mit kardial-bedingten Stauungszeichen/-symptomen zur Symptomlinderung. Zusätzlich wird bei PatientInnen mit HFpEF die frühe Diagnosestellung und Therapie von sowohl kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Begleiterkrankungen empfohlen (4).

#### 1.2.5 Prognose

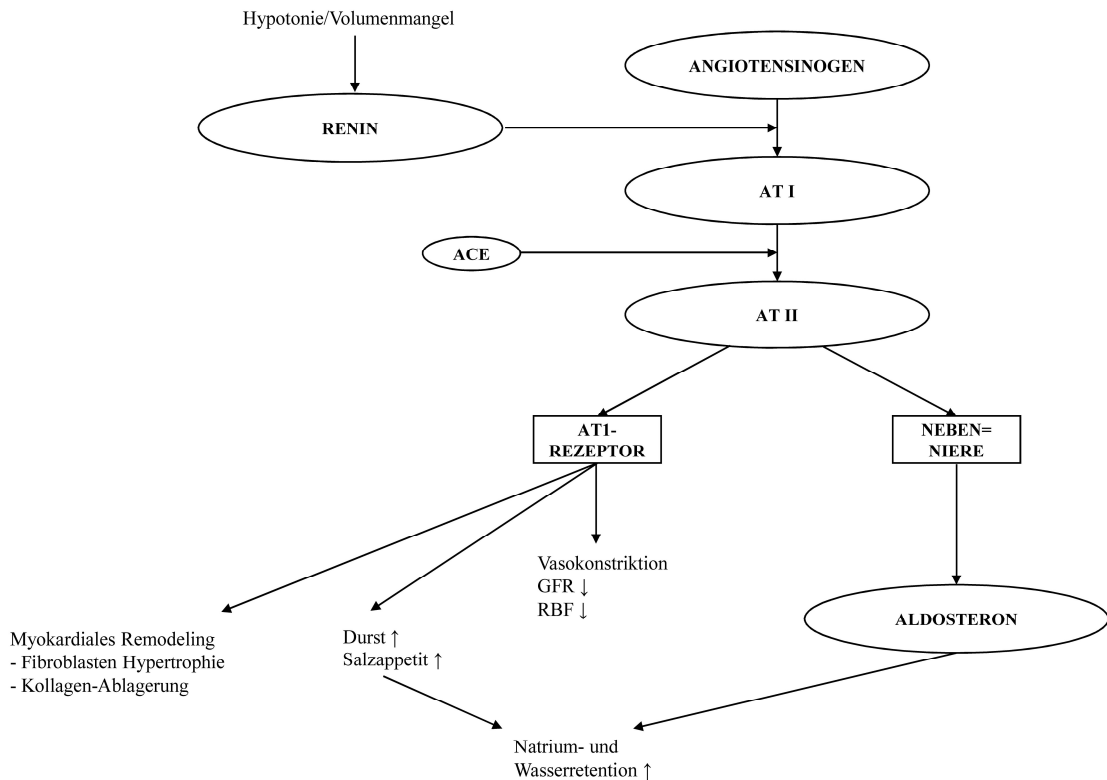
Die Prognose der HI hat sich seit der Veröffentlichung der ersten RCTs zur medikamentösen Therapie deutlich verbessert. Es handelt sich jedoch lediglich um die Prognose von PatientInnen mit HFrEF. Grundsätzlich geht man davon aus, dass die Prognose für PatientInnen mit HFpEF besser ist als für PatientInnen mit HFrEF (4).

Bei der Prognose für PatientInnen mit HFpEF gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen Beobachtungsstudien und RCTs. In Beobachtungsstudien variiert die 1-Jahres-Mortalität zwischen 20-29% bei HFpEF PatientInnen. Nach 5 Jahren findet man Mortalitätsraten zwischen 53-74%. Wenn man sich im Gegensatz dazu die Mortalitätsraten von drei großen RCTs, TOPCAT, I-PRESERVE und PEP-CHF, ansieht, liegen diese bei 4-5%. Dieser große Unterschied ist mitunter darauf zurückzuführen, dass in pharmakologischen Studien meist ein jüngeres Patienten Klientel mit weniger Komorbiditäten repräsentiert wird (8).

## 1.3 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Herzinsuffizienz

### 1.3.1 Physiologie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein komplexes System, das mit verschiedenen Komponenten das zentrale Ziel hat, den Blutdruck zu steigern. Als Startpunkt der Kaskade gibt es renale Barosensoren, die bei einem mittleren renalen Blutdruck von unter 90 mmHg Alarm schlagen. Sie aktivieren die Reninausschüttung und erhöhen somit die Plasma-Reninkonzentration. Die Aufgabe von Renin, einer Peptidase, ist es, vom in der Leber gebildeten Angiotensinogen Angiotensin I (AT I) abzuspalten. Nun wird das sogenannte ACE wichtig. Es spaltet von AT I zwei Aminosäuren ab und somit entsteht Angiotensin II (AT II). AT II hat mehrere Funktionen. Zunächst wirkt es vasokonstriktorisch an den Arteriolen, was zu einer ersten Blutdrucksteigerung führen kann. Weiters wirkt es im zentralen Nervensystem (ZNS) auf den Hypothalamus und führt auch hierdurch zu einer Vasokonstriktion. Es führt außerdem zur Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH). ADH steigert den Durst und Salzappetit. Eine weitere Wirkung hat AT II an der Niere. Es ist wichtig für die Steuerung der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und steigert zusätzlich die Natrium-Rückresorption im proximalen Tubulus der Niere. Zu guter Letzt wirkt AT II stimulierend auf die Nebennierenrinde und regt dort die Bildung von Aldosteron an (19). Aldosteron ist dafür zuständig, das Extrazellulärvolumen konstant zu halten. Wenn der Nebennierenrinde über AT II signalisiert wird, dass ein niedriger Blutdruck und/oder ein Volumenmangel vorliegt, wird Aldosteron ausgeschüttet. Um das Extrazellulärvolumen wieder zu steigern, erhöht Aldosteron die renale Natrium-Retention und somit die Wasserretention. Dies geschieht sowohl durch gesteigerte Aktivität der Natriumkanäle als auch durch vermehrten Einbau von neuen Natriumkanälen. Eine weitere wichtige Eigenschaft von Aldosteron ist, dass die Kaliumausscheidung gefördert wird (20). AT II und Aldosteron hemmen im Zuge der negativen Rückkopplung die weitere Sekretion von Renin. Außerdem hat AT II eine Wirkung auf die Struktur des Myokards, auf die im nächsten Punkt genauer eingegangen wird (19).



Abkürzungen: ACE=Angiotensin-converting enzyme; AT I=Angiotensin I; AT II=Angiotensin II; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate; RBF=Renaler Blutfluss.

**Abbildung 1: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.**

Eigene Abbildung. Adaptiert nach Silbernagl et Despopoulos und Sayer et Bhat (19, 21).

**1.3.2 Pathophysiologie bei Herzinsuffizienz**

Im Rahmen der HI liegt ein vermindertes Schlagvolumen des Herzens vor. Dadurch kann es zu einem Volumenmangel in den Nierenarterien kommen. Wie oben beschrieben, wird durch Volumenmangel oder arteriellen Hypotonus das RAAS aktiviert. Das bedeutet, dass es im Rahmen der HI zu einer gesteigerten Aktivität des RAAS kommt. Relevant für die weitere Entwicklung der HI wird die Wirkung von AT II am Herzen. AT II bewirkt an den Kardiomyozyten über AT 1 Rezeptoren eine zelluläre Hypertrophie. Weiters stimuliert AT II die Hypertrophie von Fibroblasten und fördert die Ablagerung von Kollagen. Daher kommt es im Herzen zur Fibrose des Myokards. Dies wird auch als myokardiales Remodeling bezeichnet. Außerdem stimuliert AT II auch die Ausschüttung von myokardialem Aldosteron. Dieses kann wiederum zu einer erhöhten Kollagensynthese führen. In weiterer Folge kann Aldosteron die lokale Konzentration von ACE im Herzen steigern, was wiederum die AT II Konzentration erhöht (21). Um das myokardiale

Remodeling zu verhindern, wird bei der Therapie der HFrEF auf eine Blockade des RAAS gesetzt. Diese Blockade wurde auch in vielen RCTs für HFpEF/HFmrEF als Ansatzpunkt ausgewählt.

### 1.3.3 Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Wie im vorigen Kapitel bereits erklärt, kommt es bei der HI zu einer Überstimulation des RAAS und somit zu einer Hypertrophie und Fibrosierung des Myokards. Daher ist es das Ziel sehr vieler medikamentöser Therapiemöglichkeiten der HI in diese Kaskade einzugreifen und sie zu unterbrechen.

#### Renin-Inhibitoren

Die erste Möglichkeit, die Aktivierung des RAAS zu verhindern, ist die direkte Wirkung von Renin zu hemmen. Der bekannteste Wirkstoff der Renin-Inhibitoren ist Aliskiren. Aliskiren bindet an Renin und inhibiert somit dessen Wirkung. Es kommt zu keiner RAAS-Aktivierung. In mehreren RCTs konnte jedoch gezeigt werden, dass Aliskiren keinen signifikanten Effekt hat oder sogar bei zusätzlicher Gabe zu ACE-Hemmern potenziell schädlich ist. Daher wird Aliskiren unter der Indikation Herzinsuffizienz nicht empfohlen (21).

#### ACE-Hemmer

Die nächste Möglichkeit, die Aktivierung der RAAS-Kaskade zu blockieren, ist bei der Umwandlung von AT I zu AT II. Diese erfolgt durch das oben genannte ACE. Wird das ACE durch sogenannte ACE-Inhibitoren (ACE-I) blockiert, bleibt die Bildung von AT II aus. Zusätzlich bewirken ACE-I einen reduzierten Abbau von Bradykinin (21). Bradykinin führt als vasoaktives Peptidhormon auch zu einer Vasodilatation (22). Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Trandolapril werden laut ESC-Guidelines zur Therapie der HFrEF empfohlen (4).

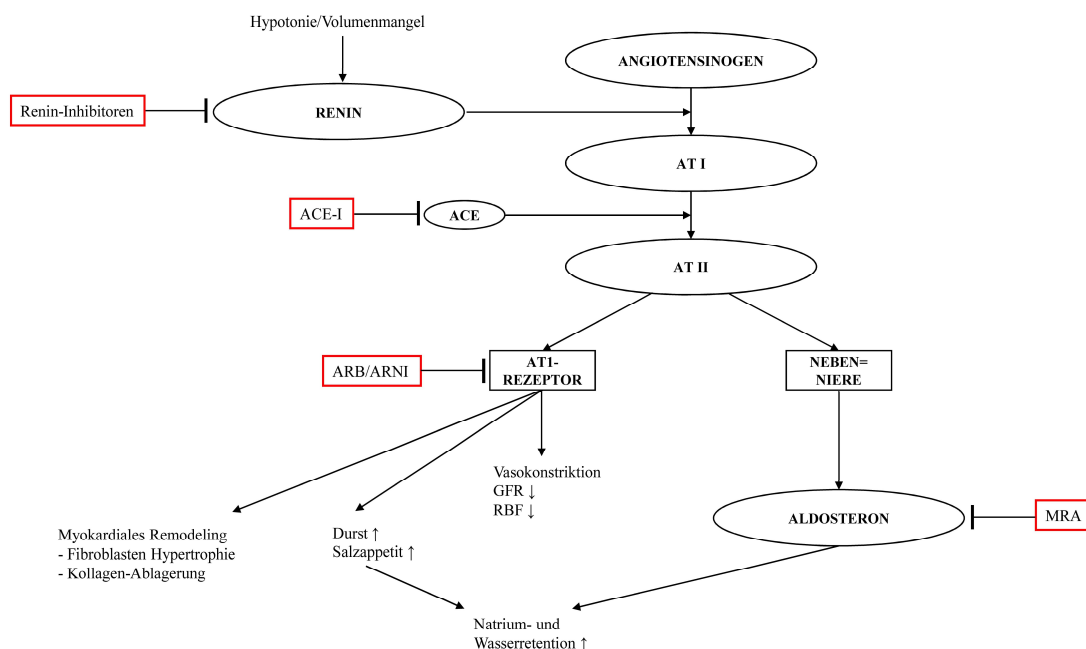
#### Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Angiotensin Rezeptor-Nepriylisin Inhibitoren (ARNI)

Weiters ist es möglich, die direkte Bindung von AT II an AT 1 Rezeptoren zu verhindern. Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) binden selektiv an AT 1 Rezeptoren und stoppen somit ihre Aktivierung (21). Zu dieser Medikamentengruppe zählen Wirkstoffe wie

Valsartan, Losartan, Candesartan und Irbesartan (23). Der Vorteil von ARB im Vergleich zu ACE-Hemmern liegt darin, dass sie den Abbau von Bradykinin nicht verhindern. Bei ACE-Hemmern wurde durch diesen Nebeneffekt bei einigen PatientInnen Husten als Nebenwirkung beschrieben. Dies tritt bei ARB nicht auf (21). ARB werden mittlerweile in einem Kombinationspräparat mit einem Neprilysin Inhibitor als sogenannte Angiotensin Rezeptor-Neprilysin Inhibitoren (ARNI) empfohlen. Es wird eine Kombination aus Valsartan und Sacubitril empfohlen. In den neuen ESC-Guidelines werden ARB weiterhin zur Therapie der chronischen HI als Ersatzmedikation bei Unverträglichkeit von ACE-I und ARNI empfohlen (4).

### Aldosteron-Antagonisten

Als letzte Möglichkeit, in das RAAS einzugreifen, kann man mit einem Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) direkt die Wirkung von Aldosteron blockieren. MRA reduzieren die Fibrosierung des linken Ventrikels und zusätzlich auch das Risiko des Auftretens von Arrhythmien durch die Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels (21). Die empfohlenen Wirkstoffe sind Eplerenon oder Spironolacton (4).



Abkürzungen: ACE=Angiotensin-converting enzyme; ACE-I=Angiotensin-converting enzyme-Inhibitor; ARB=Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI=Angiotensin Rezeptor-Neprilysin Inhibitor; AT I=Angiotensin I; AT II=Angiotensin II; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate; RBF=Renaler Blutfluss.

### **Abbildung 2: RAAS-Blockade.**

Eigene Abbildung. Adaptiert nach Silbernagl et Despopoulos und Sayer et Bhat (19, 21).

## 1.4 Randomisiert kontrollierte Studien

Die RCT ist in der Humanmedizin die wichtigste Möglichkeit der evidenzbasierten Therapiefindung. Es handelt sich dabei um eine prospektive Studie. Unter kontrollierten Studienbedingungen können Therapiemöglichkeiten, sowohl medikamentös als auch interventionell, unter Zufallsbedingungen mit Kontrollgruppen verglichen werden. Durch die randomisierte Zuteilung zur Interventions- oder Placebogruppe kann nach Abschluss der Studie und Auswertung der Endpunkte eine relativ zuverlässige Aussage über Unterschiede dieser zwei Gruppen getroffen werden. Zusätzlich zur Erprobung der Wirksamkeit einer Therapieform kann auch eine Aussage über die Sicherheit der Therapie gemacht werden. Hierzu werden das Auftreten von sogenannten „adverse events“ (AE) oder „serious adverse events“ (SAE) in Interventions- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. RCTs sind laut Bhide A, Shah PS und Acharya G. die zuverlässigste Methode zur Erprobung von neuen Therapieformen. Der Vorteil zu Beobachtungsstudien ist, dass bei RCTs das Risiko einer Verzerrung (engl. Bias) deutlich niedriger ist. Dennoch ist es wichtig, dass eine RCT gut geplant wird. Auch bei RCTs können verschiedene Bias zu falschen Ergebnissen führen (24).

### 1.4.1 Der Selektionsbias

Bei sogenannten Bias handelt es sich um Verzerrungen. Es geht um verschiedene Ursachen, die das Ergebnis einer Studie verzerren und dadurch falsch darstellen können. Bias können systematisch oder zufällig auftreten (24). Zufällige Bias können durch die Erhöhung der Stichprobengröße reduziert werden. Es ist deutlich schwieriger, systematische Bias zu reduzieren (25). Sie können sowohl bei der Planung, bei der Auswahl der ProbandInnen, bei der Durchführung oder bei der Auswertung und Analyse der Daten auftreten. Sehr viele Bias können durch die randomisierte und kontrollierte Durchführung von RCTs vermieden werden (24). Der sogenannte Selektionsbias stellt auch bei RCTs ein Problem dar. Es geht darum, dass die teilnehmende Studienkohorte oftmals nicht die echte zu untersuchende Population gut repräsentiert, bzw. nur einen Teil davon (26).

Zu den Selektionsbias zählt man die folgenden fünf Subtypen:

### Non-Response-Bias

Der Non-Response-Bias wird relevant, wenn sich die Gruppe der Nicht-Teilnehmenden an einer Studie signifikant von der Gruppe der Teilnehmenden unterscheidet. Dies kann durch Fehler im Studiendesign bedingt sein. Der Non-Response-Bias kann sowohl zur Über- als auch Unterschätzung von Studienergebnissen führen (25). Wird zum Beispiel eine Studie lediglich im Internet durchgeführt, ist es möglich, dass nur eine junge Kohorte erreicht wird und somit der ältere Teil der Bevölkerung in dieser Studie unterrepräsentiert ist.

### Inzidenz-Prävalenz-Bias

Dieser Bias, auch Neyman Bias genannt, ist typisch für Querschnittsstudien und Fall-Kontroll-Studien. Wird zum Beispiel das Risiko der Entstehung einer Erkrankung durch eine gewissen Exposition in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht und die Expositionsdauer zu lange angesetzt, kann dieser Bias entstehen. PatientInnen, die durch Exposition und in weiterer Folge Erkrankung schon verstorben sind, werden in die Studie nicht inkludiert und das Erkrankungsrisiko somit unterschätzt. Genauso ist es möglich, dass sich PatientInnen bereits in diesem Zeitraum von der Erkrankung wieder erholt haben, nicht inkludiert werden und die Krankheit somit schwerer erscheint (25, 27).

### Loss-to-Follow-Up-Bias

Ein Loss-to-Follow-Up stellt ein häufiges Problem bei prospektiven Studien dar, muss jedoch nicht zwingend zu einem Bias führen. Es kann jedoch passieren, dass sich die PatientInnen, die eine Studie verlassen, signifikant von denjenigen unterscheiden, welche die Studie beenden (25). Bankhead C, Aronson JK und Nunan D beschreiben im Catalogue of Bias das Beispiel einer Interventionsstudie über die Ernährung von Menschen mit Depressionen. Es könnte dazu kommen, dass es PatientInnen mit schweren Depressionen schwerer fällt die Diät (Intervention) durchzuführen und diese die Studie verlassen. Somit könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen (28).

### Confounding-by-Indication-Bias

Der Confounding-by-Indication-Bias zählt zu den Selektionsbias. Sein Auftreten kann jedoch durch das randomisiert kontrollierte Studiendesign von RCTs minimiert werden. Zum Beispiel kann es bei Beobachtungsstudien passieren, dass die Interventions- und Placebo-Kohorten nicht miteinander vergleichbar sind, falls die Indikationsstellung der Intervention von einer subjektiven Entscheidung des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin abhängt (25).

### Volunteer-Bias

Beim Volunteer-Bias kann es zu einer Verzerrung von Studienergebnissen kommen, weil sich freiwillige StudienteilnehmerInnen oft signifikant von jenen unterscheiden, die durch intensive Rekrutierungsmaßnahmen zur Teilnahme bewegt werden müssen. Zur Gruppe der Freiwilligen zählen unter anderem häufig Frauen mit höheren Bildungsstandards. Bei Studien mit einem hohen oder reinen Anteil an Freiwilligen kann dies zu einer Verzerrung führen. Bei randomisierten Studien, bei denen eine Einwilligungserklärung unterschrieben werden muss, kann dieser Bias verhindert werden (25).

Ein Problem bei der Interpretation von RCTs kann der Grad der Generalisierbarkeit von Studienergebnissen sein. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl der PatientInnen sind wichtig. Einschlusskriterien dienen dazu, jene PatientInnen als geeignet für die Studienteilnahme zu identifizieren, bei denen die Studientherapie am wahrscheinlichsten effektiv ist. Ausschlusskriterien wiederum sollen aus diesen geeigneten PatientInnen jene herausfiltern, bei welchen der erhoffte Behandlungseffekt, meist aufgrund von Komorbiditäten, abgeschwächt wird (z.B. PatientInnen mit einer sehr kurzen Lebenserwartung aufgrund eines Malignoms). Das Zusammenspiel zwischen Ein- und Ausschlusskriterien soll zu einer Studienkohorte führen, bei welcher die Wahrscheinlichkeit, den Nutzen der Therapie auf den Endpunkt statistisch abzubilden, maximal ist. Jedoch kann es dadurch auch passieren, dass nur eine sehr kleine Gruppe der wirklichen Erkrankungskohorte selektiv ausgewählt und repräsentiert wird. Im Umkehrschluss kann auch eine bestimmte PatientInnen-Gruppe der gesamten Kohorte selektiv ausgeschlossen werden. Dies lässt dann oftmals die Frage übrig, wie sehr die Ergebnisse einer RCT auf die

gesamte Kohorte dieser Erkrankung übertragbar und anwendbar sind. Hierbei besteht aber ein Unterschied zwischen erklärenden und pragmatischen RCTs. Erklärende RCTs wollen lediglich den kausalen Wirkungszusammenhang einer Therapie untersuchen. Daher sind die Auswahlkriterien der PatientInnen oftmals strenger. Bei pragmatischen Studien ist die Handhabung der Therapeutika in der praktischen Routine relevanter (29). Daher steht hier die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die tatsächliche „real-world“ PatientInnen-Kohorte im Mittelpunkt.

## 1.5 Die fünf großen HFpEF/HFmrEF-Studien

In den letzten Jahrzehnten wurden viele RCTs durchgeführt, um eine adäquate Therapie für PatientInnen mit HFpEF und HFmrEF zu finden (Tabelle 4). Dazu zählen unter anderem CHARM-Preserved (ARB, Candesartan vs. Placebo), I-PRESERVE (ARB, Irbesartan vs. Placebo), TOPCAT (MRA, Spironolacton vs. Placebo), PARAGON-HF (ARNI, Sacubitril/Valsartan vs. ARB, Valsartan) und EMPEROR-Preserved (SGLT-2-I, Empagliflozin vs. Placebo), auf welchen in dieser Arbeit der Fokus liegen wird (14-16, 18). Die 2021 veröffentlichte EMPEROR-Preserved Studie konnte als erste HFpEF/HFmrEF-Studie ihren primären Endpunkt erreichen (11).

### 1.5.1 CHARM-Preserved

CHARM-Preserved war ein Vorreiter in diesem Bereich und zählt zu den ersten RCTs zu HFpEF/HFmrEF. Das Methoden-Paper zu CHARM-Preserved wurde im Jahr 1999 im Journal of Cardiac Failure veröffentlicht. Das CHARM-Programm hatte es sich zur Aufgabe gemacht den Effekt des ARB Candesartan zu untersuchen. Es gab drei unterschiedliche Substudien. Es wurde der Effekt von Candesartan bei HFrEF-PatientInnen mit ACE-I-Therapie und bei PatientInnen mit ACE-I-Intoleranz untersucht. Außerdem wurde in der Substudie CHARM-Preserved der Effekt von Candesartan bei PatientInnen mit HI und einer EF größer als 40% ohne ACE-I-Therapie untersucht (30). Es wurden zwischen den Jahren 1999 und 2000 3023 PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF in die Studie eingeschlossen. Als primären Komposit-Endpunkt wurde der kardiovaskulär-bedingte Tod und die Hospitalisierung aufgrund der chronischen HI festgelegt und teilweise erreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Candesartan- und Placebo-Gruppe in kardiovaskulären Toden. Jedoch wurden mit grenzwertiger Signifikanz weniger PatientInnen in der Candesartan-Gruppe für chronische HI hospitalisiert als in der Placebo-Gruppe. Es gab eine moderate Empfehlung für Candesartan bei PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF (14).

### 1.5.2 I-PRESERVE

Im Rahmen der I-PRESERVE Studie wurde der Effekt des ARB Irbesartan bei PatientInnen mit HI mit einer EF größer gleich 45% untersucht. Als primären Komposit-Endpunkt wurde der Eintritt des Todes durch jegliche Ursachen und die Hospitalisierung aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses gewählt (31). Es wurden 4128 PatientInnen in die Studie

eingeschlossen und randomisiert. Sie enthielten entweder 300 mg Irbesartan pro Tag oder ein Placebo-Präparat. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Es gibt keinen signifikanten Hinweis darauf, dass Irbesartan die Prognose für PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF verbessert (15).

### 1.5.3 TOPCAT

Aufgrund der erfolgreichen Therapie durch die Mineralokortikoid Rezeptor-Blockade bei PatientInnen mit HFrEF sollte dies auch im Rahmen der TOPCAT-Studie bei PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF untersucht werden. Genauer gesagt wurde die Wirkung des MRA Spironolacton bei PatientInnen mit einer EF größer gleich 45% untersucht. Als primären Komposit-Endpunkt legte man den Eintritt des Todes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, die Hospitalisierung aufgrund der chronischen HI und den Herz-Kreislaufstillstand fest (32). Es wurden 3445 PatientInnen zu je 15-45 mg Spironolacton pro Tag oder zu einem Placebo-Präparat randomisiert. Der primäre Endpunkt konnte nicht erreicht werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, Hospitalisierung aufgrund chronischer HI und Herz-Kreislaufstillstand zwischen der Spironolacton- und der Placebogruppe. Jedoch gab es ein signifikant häufigeres Auftreten von Hyperkaliämien und erhöhten Serum-Kreatinin-Spiegeln in der Spironolacton-Gruppe. Ein adäquates Monitoring bei PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF unter Spironolacton ist daher dringend empfohlen (16).

### 1.5.4 PARAGON-HF

In der PARAGON-HF-Studie wurde die Wirkung des ARB Valsartan und des ARNI Sacubitril/Valsartan bei PatientInnen mit chronischer HI und einer EF größer gleich 45% verglichen. Als primärer Komposit-Endpunkt wurde der Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und die erstmalige oder wiederholte Hospitalisierung aufgrund der chronischen HI definiert (33). Es wurden 4822 PatientInnen randomisiert. Je nach Zuteilung erhielten die PatientInnen entweder 97 mg Sacubitril und 103 mg Valsartan zwei Mal täglich oder lediglich 160 mg Valsartan zwei Mal täglich. Der primäre Endpunkt konnte nicht erreicht werden. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Mortalität und Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Da es bei HFpEF/HFmrEF eine sehr heterogene Gruppe unterschiedlicher Phänotypen gibt, wurde im Rahmen der PARAGON-HF-Studie auch eine Auswertung dieser Subgruppen durchgeführt. Es besteht die Annahme, dass Sacubitril/Valsartan bei Frauen einen besseren Effekt hat. Außerdem

besteht die Annahme, dass ARNI bei PatientInnen mit HFrEF und HFmrEF besser wirken als bei HFpEF (18).

#### 1.5.5 EMPEROR-Preserved

In der EMPEROR-Preserved Studie wurde die Inhibition des Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (=SGLT-2) durch den Wirkstoff Empagliflozin bei PatientInnen mit HFpEF untersucht (34). Es wurden 5988 PatientInnen mit chronischer HI mit NYHA-Stadium 3-4 und einer EF größer als 40% zu entweder Empagliflozin 10mg/Tag oder Placebo randomisiert. Im Oktober 2021 wurde im New England Journal of Medicine das Erreichen des primären Endpunktes veröffentlicht. Empagliflozin hat im Zuge der EMPEROR-Preserved Studie das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Todes und einer Hospitalisierung aufgrund der HI reduziert. Dieses Ergebnis zeigte sich konstant sowohl bei PatientInnen mit als auch ohne Diabetes mellitus (11).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Selektionsbias bei HFpEF/HFmrEF Outcome Studien

Die Inzidenz der chronischen HI wird in Zukunft aufgrund des Älterwerdens der Bevölkerung weiterhin steigen. HFpEF und HFmrEF machen ungefähr 50% aller PatientInnen mit Herzinsuffizienz aus (35). Daher ist es das Ziel genügend Information über das HFpEF/HFmrEF-Patientenkollektiv zu sammeln und eine adäquate Therapie zu ermöglichen. Es wurden bereits einige RCTs in den letzten Jahren und Jahrzehnten durchgeführt (Tabelle 4).

Lediglich die bereits erwähnte EMPEROR-Preserved und die 2022 publizierte DELIVER-Studie konnten ihre primären Endpunkte erreichen (11, 12). Jedoch gab es auch zuvor bereits Therapieerfolge in spezifischen Subgruppen. Das HFpEF/HFmrEF-Patientenkollektiv wird häufig durch oben erwähnte RCTs repräsentiert. Bei vielen HFpEF/HFmrEF-Studien gab es Schwierigkeiten in der Patientenrekrutierung. Dadurch kam es zum Beispiel bei der PARAGON-HF Studie zu einer Rekrutierungsrate von 2,4 PatientInnen pro Studienzentrum pro Jahr (18). Auch bei anderen Studien wurden niedrige Rekrutierungsraten verzeichnet (Tabelle 5) (11, 14-16).

Studie	Rekrutierungsrate (Pat/Studienzentrum/Jahr)
CHARM-Preserved	3,7
I-PRESERVE	5,0
TOPCAT	2,7
PARAGON-HF	2,4
EMPEROR-Preserved	3,2

Abkürzungen: CHARM-Preserved= Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; I-PRESERVE= The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; PARAGON-HF= Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT= Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial.

**Tabelle 5: Rekrutierungsrate pro Studienzentrum pro Jahr.**

Adaptiert nach Yusuf et al., Massie et al., Pitt et al., Solomon et al. und Anker et al (11, 14-16, 18).

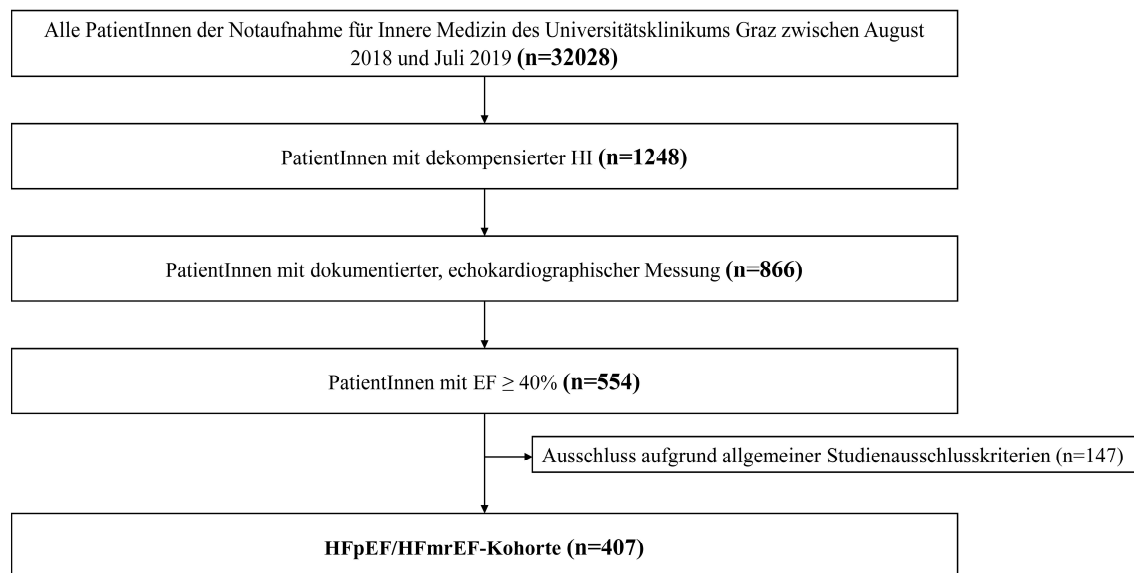
Dies wirft die Frage nach der Generalisierbarkeit von oben genannten Studienergebnissen und möglichem Selektionsbias auf.

## 2.2 Hypothese

Die Hypothese dieser Studie ist, dass diese niedrigen Rekrutierungszahlen auf zu strikte Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen sind. Daher wird vermutet, dass in den absolvierten Studien ein selektives Kollektiv an HFpEF/HFmrEF-PatientInnen präsentiert wurde. Im Rahmen unserer retrospektiv durchgeführten Studie soll gezeigt werden, wie viele PatientInnen mit diagnostizierter HFpEF/HFmrEF theoretisch in jede der fünf HFpEF/HFmrEF-Studien einschließbar gewesen wären. Der Fokus dieser Arbeit liegt darauf, zu untersuchen, welchen Einfluss Ein- und Ausschlusskriterien auf Einschussraten und Baseline-Charakteristika haben.

## 2.3 Auswahl des Patientenkollektivs

Zunächst wurde ein Ethikvotum (32-087 ex 19/20) von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt und die Datenerhebung wurde am 17.11.2020 genehmigt. Es wurden alle PatientInnen, die von August 2018 bis Juli 2019 in der Notaufnahme für Innere Medizin des Universitätsklinikum Graz vorstellig wurden, erhoben (n=32028). Anschließend wurden basierend auf den internationalen ESC-Herzinsuffizienz-Guidelines 2016 alle PatientInnen mit Zeichen und/oder Symptomen der HI erfasst (n=1248). Diese wurden auf echokardiographische Befunde mit einer EF größer gleich 40% und erhöhte NT-proBNP-Spiegel untersucht. Somit wählten wir 554 PatientInnen mit kardialer Dekompensation und einer EF größer gleich 40% als „real-life“ HFpEF/HFmrEF-Kohorte. Nach retrospektiver Erhebung von zur Verfügung stehenden Arztbriefen und Befunden konnten weitere 147 PatientInnen exkludiert werden, da sie sogenannte allgemeine Studienausschlusskriterien erfüllten. Dies waren PatientInnen mit Demenz, Wohnsitz in einem Pflegeheim oder palliativmedizinischer Betreuung. Es verblieben somit 407 PatientInnen als zu untersuchende Kohorte.



Abkürzungen: EF=Ejektionsfraktion; HFmrER=Heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF=Heart failure with preserved ejection fraction; HI=Herzinsuffizienz.

**Abbildung 3: Auswahl der HFpEF-/HFmrEF-Kohorte.**  
Eigene Abbildung.

## 2.4 Ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der RCTs aus den veröffentlichten Papers zu „Rationale and Design“ und „Results“ herangezogen. Wir wählten die für uns relevanten und auch retrospektiv anwendbaren Kriterien aus (Tabelle 6). Diese wurden in drei Gruppen und somit das Auswahlverfahren in drei Schritte unterteilt. Zunächst gibt es die Gruppe der Einschlusskriterien. Die PatientInnen mussten alle Einschlusskriterien erfüllen, um theoretisch an der Studie teilnehmen zu können. Dann wurden die PatientInnen auf allgemeine Ausschlusskriterien überprüft. Sobald ein Ausschlusskriterium erfüllt ist, wurde der Patient/die Patientin ausgeschlossen. Die übrigen PatientInnen wurden auf von uns klassifizierte, modifizierbare Ausschlusskriterien überprüft. Dazu zählten alle Kriterien, die potenziell reversibel oder veränderbar sind, wie zum Beispiel eine vorliegende Hypertonie oder eine erhöhte Herzfrequenz bei Vorhofflimmern. PatientInnen, die ein vorübergehendes Ausschlusskriterium erfüllten, wären eventuell nach Einstellung des Blutdruckes oder ähnlichem potenziell einschließbar und könnten somit erneut gescreent werden.

	CHARM- Preserved	I- PRESERVE	TOPCAT	PARAGON -HF	EMPEROR -Preserved
<b>Einschlusskriterien</b>					
1. Alter - Jahre.	≥18	≥60	≥50	≥50	≥18
2. EF - %	>40	≥45	≥45	≥45	>40
3. NT-proBNP – pg/ml			≥360	>300 in SR >900 in VHFA	>300 in SR >900 in VHFA
			oder BNP≥100 pg/ml oder Hospitalisieru ng für HI in letzten 12 Monaten	oder Hospitalisieru ng für HI in letzten 9 Monaten mit NT-proBNP >200 in SR >600 in VHFA	
4. Diuretikum				bei Einschluss	
5. Kalium – mmol/l			<5.0		
6. frühere EF					keine frühere EF-Messung ≤40%
<b>Permanente Ausschlusskriterien</b>					
1. eGFR - ml/min/1.73 m <sup>2</sup>			<30	<30	<20
2. Kreatinin – mg/dl	≥3.0	>2.5	≥2.5		
3. Kalium – mmol/l	≥5.5			>5.2	
4. Hämoglobin – g/dl		<11		<10	<9
5. ALT/AST - U/l		>3 x Obergrenze Normwert	>3 x Obergrenze Normwert	>3 x Obergrenze Normwert	>3 x Obergrenze Normwert
6. Spezifische kardiologische Entitäten		hypertrophe obstruktive CMP	hypertrophe obstruktive CMP	hypertrophe obstruktive CMP	hypertrophe obstruktive CMP
				dilatative CMP	
		restriktive CMP			
		infiltrative CMP	infiltrative CMP	infiltrative CMP	infiltrative CMP
		Pericarditis constrictiva	Pericarditis constrictiva	Pericarditis constrictiva	Pericarditis constrictiva
				klinisch signifikante, kongenitale Herzerkranku ng	
		schweres Herzklappenvit ium	schweres Herzklappenvi tium	schweres Herzklappenvi tium	schweres Herzklappenvi tium
7. Komorbiditäten	bilaterale Nierenarterie nstenose	bilaterale Nierenarteriens tenose		bilaterale Nierenarterien stenose	
		COPD mit LTOT	COPD mit LTOT	COPD mit LTOT	COPD mit LTOT
				maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren	
8. Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation	ACE-I induzierte Hyperkaliäm ie		MRA- Unverträglich keit	Unverträglich keit der Studienmedik ation	

				St.p. Angioödem	
<b>9. Organtransplantation</b>	St.p. HTX		St.p. HTX	St.p. Organtransplantation	St.p. HTX
<b>10. Devices</b>			LVAD		LVAD
				CRT-D	CRT-D
<b>11. Begleitmedikation</b>			MRA	Kombination aus ACE-I und ARB	
			Lithium		
<b>12. Frühere EF</b>		frühere EF- Messung <40%		frühere EF- Messung <40%	
<b>Modifizierbare Ausschlusskriterien</b>					
<b>1. Kürzliches Ereignis</b>	MI in letzten 30 Tagen	MI in letzten 90 Tagen	MI in letzten 90 Tagen	MI in letzten 90 Tagen	MI in letzten 90 Tagen
	kardiale OP in letzten 30 Tagen		CABG in letzten 90 Tagen	kardiale OP in letzten 90 Tagen	CABG oder kardiale OP in letzten 90 Tagen
		Not-PCI in letzten 90 Tagen	PCI in letzten 30 Tagen	Not-PCI in letzten 90 Tagen oder elektive PCI in letzten 30 Tagen	
	Schlaganfall in letzten 30 Tagen	Schlaganfall in letzten 90 Tagen	Schlaganfall in letzten 90 Tagen	Schlaganfall in letzten 90 Tagen	Schlaganfall in letzten 90 Tagen
<b>2. Blutdruck - mmHg</b>		SBP < 100 oder > 160 oder DBP > 95 trotz antihypertensiv er Therapie	SBP > 160 oder 140-160 ohne Einnahme von 3 antihypertensi ven Therapien	SBP < 110 oder SBP ≥ 180 oder SBP 150-180 ohne Einnahme von 3 antihypertensi ven Therapien	SBP < 100 oder SBP ≥ 180 oder SBP 150-180 ohne Einnahme von 3 antihypertensi ven Therapien
<b>3. Herzfrequenz - bpm</b>		VHFA + Frequenz > 120	VHFA + Frequenz > 90	VHFA + Frequenz > 110	VHFA + Frequenz > 110
<b>4. Begleitmedikation</b>		Einnahme anderer Studienmedikat ion	Einnahme anderer Studienmedikat ion	Einnahme anderer Studienmedikat ion	Einnahme anderer Studienmedikat ion
			Kalium- sparende Therapie		
Abkürzungen: ACE-I=Angiotensin-converting enzyme-Inhibitor; ALT=Alanin-Aminotransaminase; ARB=Angiotensin-Rezeptorblocker; AST=Aspartat-Aminotransaminase; BNP=B-type natriuretic peptide; bpm=Beats per minute; CABG=Coronary artery bypass grafting; CHARM-Preserved=Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; CMP=Cardiomyopathy; COPD=Chronic obstructive pulmonary disease; CRT-D=Cardiac resynchronization therapy - defibrillator; DBP=Diastolic blood pressure; EF=Ejektionsfraktion; eGFR=Estimated glomerular filtration rate; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HI=Herzinsuffizienz; HTX=Herztransplantation; I-PRESERVE=The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; LTOT=Long term oxygen therapy; LVAD=Left ventricular assist device; MI=Myokardinfarkt; MRA=Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist; NT-proBNP= N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid; OP=Operation; PARAGON-HF= Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; PCI= Perkutane koronare Intervention; SBP=Systolic blood pressure; SR=Sinusrhythmus; St.p.=Status post; TOPCAT=Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial; VHFA=Vorhofflimmerarrhythmie.					

**Tabelle 6: Ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien.**

Adaptiert nach Swedberg et al., Carson et al., Desai et al., Solomon et al. und Anker et al. (30-34).

## 2.5 Erhebung der Daten

Nach Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien, wurde eine retrospektive Datenerhebung mit Hilfe des Krankenhausportals MEDOCS durchgeführt. Als Screening-Tag wurde der Tag ausgewählt, an dem die PatientInnen in der zentralen Notaufnahme für Innere Medizin des Universitätsklinikums Graz vorstellig waren. Wichtige Laborparameter, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus wurden, falls erhoben, aus den Befunden des jeweiligen Ambulanztages erfasst. Zur Verfügung stehende Arztbriefe und Befunde wurden auf Komorbiditäten, aktuelle Medikamentenliste, Allergien und aktuelle Ereignisse durchsucht. Aktuelle Ereignisse wie ein Myokardinfarkt (MI), ein Schlaganfall, die Durchführung einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder einer kardialen Operation im Rahmen der Vorstellung und Hospitalisierung wurden miterfasst.

## 2.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 27.0 durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Q-Q-Plots visuell auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Variablen wurden mit arithmetischem Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und nicht normalverteilte Variablen mit Median und Interquartilsbereich beschrieben. Die NT-proBNP-Werte wurden log-transformiert. Sensitivitätsanalysen für fehlende NT-proBNP-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Baseline Charakteristika

Die untersuchte Kohorte (n=407) umfasste 211 Frauen (52%) mit einem Durchschnittsalter von  $78 \pm 9$  Jahre. HFpEF lag bei 266 PatientInnen (65%) mit einer mittleren EF von  $51 \pm 7\%$  vor. Der mittlere NT-proBNP-Wert lag bei 3088 (1547 - 6954) pg/ml und die mittlere eGFR bei  $49 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Zahl der PatientInnen, die mit einem Diuretikum behandelt wurden, stieg von 294 (72%) vor der Einlieferung in die Notaufnahme auf 363 (89%) nach der Krankenhausentlassung. Nach Vorstellung in der Notaufnahme wurden 83% der PatientInnen stationär aufgenommen. Insgesamt waren somit 88% der Kohorte (inklusive aktueller Hospitalisierung) in den letzten 12 Monaten vor potenziellem Studieneinschluss aufgrund der HI hospitalisiert worden. Bei der Vorstellung in der Notaufnahme wiesen 61% ein peripheres Ödem, 55% einen Pleuraerguss, 54% eine Lungenstauung, 39% Rasselgeräusche in der Lungenauskultation, 5% einen Perikarderguss, 2% Aszites und 50% Dyspnoe bei Belastung auf. Bei 51% der PatientInnen bestand bei Vorstellung in der Notaufnahme ein Vorhofflimmern oder -flattern und 11% litten an einer diagnostizierten COPD unter laufender Heim-Sauerstofftherapie. Bei 11% der Kohorte wurde in der Vergangenheit bereits eine EF kleiner als 40% echokardiographisch gemessen. Einen MRA als Dauermedikation erhielten bereits 25% der PatientInnen vor Notaufnahme-Vorstellung (Tabelle 7).

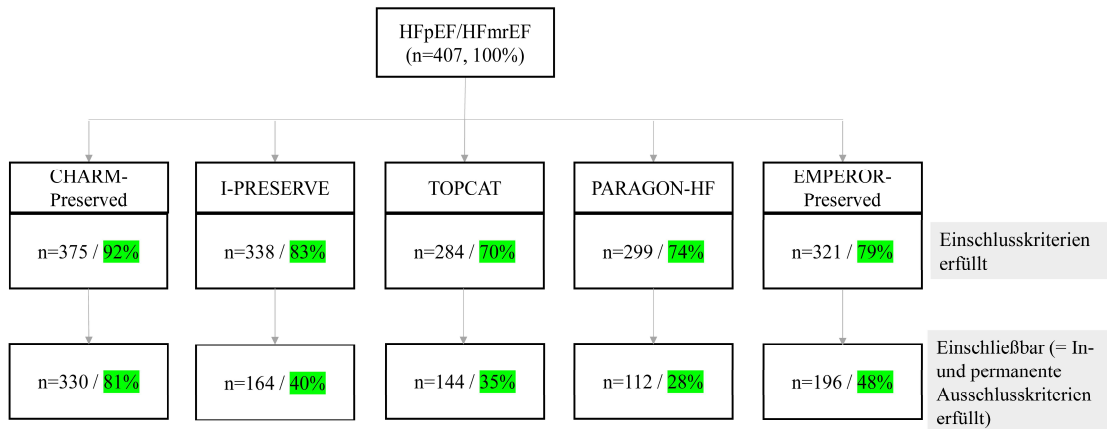
<b>Charakteristikum</b>	<b>HFpEF/HFmrEF-Kohorte (n=407)</b>
Alter - Jahre.	78 ± 9
Frauen	211 (52)
HFpEF (EF ≥ 50%)	266 (65)
EF - %	51 ± 7
Hospitalisierung für Herzinsuffizienz	
- Nach Vorstellung in der Notaufnahme	338 (83)
- In den letzten 12 Monaten	356 (88)
NT-proBNP - pg/ml	3088 (1547 – 6954)
eGFR - ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	49 ± 20
Kreatinin - mg/dl	1.2 (1.0 – 1.6)
Kalium - mmol/l	4.4 ± 0.6
Natrium - mmol/l	138 (135 – 141)
Hämoglobin - g/dl	12.3 ± 2.1
ALT - U/l	21 (15 – 34)
AST - U/l	29 (22 – 41)
SBP - mmHg	146 ± 30
DBP - mmHg	78 ± 15
Herzfrequenz - bpm	82 (70 – 100)
Diuretikum	
- Bereits als Dauermedikation	294 (72)
- Nach aktueller Hospitalisierung	363 (89)
Vorhofflimmern /-flattern	208 (51)
COPD mit LTOT	46 (11)
Dilatative CMP	33 (8)
Frühere Messung einer EF < 40%	44 (11)
MRA	100 (25)
ACE-I	118 (29)
ARB	123 (30)
Periphere Ödeme	248 (61)
Pleuraerguss	222 (55)

Lungenstauung	220 (54)
Rasselgeräusche	159 (39)
Perikarderguss	22 (5)
Aszites	7 (2)
Dyspnoe bei Belastung	204 (50)
<i>Abkürzungen: ACE-I=Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; ALT=Alanin-Aminotransaminase; ARB=Angiotensin-Rezeptorblocker; AST=Aspartat-Aminotransaminase; bpm=Beats per minute; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; CMP=Cardiomyopathy; DBP=Diastolic blood pressure; EF=Ejektionsfraktion; eGFR=Estimated glomerular filtration rate; HFmrEF=Heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF=Heart failure with preserved ejection fraction; LTOT=Long term oxygen therapy; MRA= Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist; NT-proBNP=N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid; SBP=Systolic blood pressure.</i>	

**Table 7: Baseline-Charakteristika.**

### 3.2 Einschlussraten

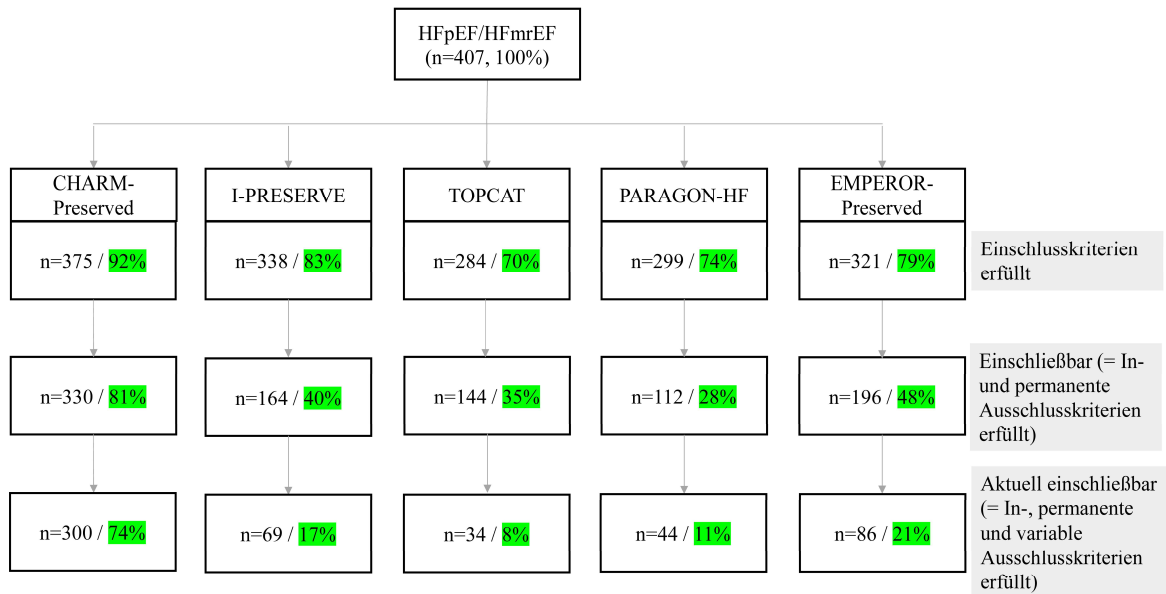
Nach Anwendung der ausgewählten Einschlusskriterien waren 375 PatientInnen (92%) bei CHARM-Preserved, 338 PatientInnen (83%) bei I-PRESERVE, 284 PatientInnen (70%) bei TOPCAT, 299 PatientInnen (74%) bei PARAGON-HF und 321 PatientInnen (79%) bei EMPEROR-Preserved am Tag der Vorstellung in der Notaufnahme theoretisch einschließbar. In einem zweiten Schritt, bei der Anwendung aller permanenten Ausschlusskriterien, sanken die Einschlussraten auf 330 PatientInnen (81%) für CHARM-Preserved, auf 164 (40%) für I-PRESERVE, auf 144 (35%) für TOPCAT, auf 112 (28%) für PARAGON-HF und auf 196 (48%) für EMPEROR-Preserved (Abbildung 4).



Abkürzungen: CHARM-Preserved=Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HFmrEF=Heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF=Heart failure with preserved ejection fraction; I-PRESERVE=The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; PARAGON-HF=Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT=Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial.

**Abbildung 4: Einschlussraten im Zwei-Schritte-Modell.**  
Eigene Abbildung.

Bei zusätzlicher Anwendung des dritten Schrittes, der Anwendung von modifizierbaren Ausschlusskriterien, sanken die Einschussraten weiter. Die Einschussrate bei CHARM-Preserved sank in diesem strengeren, Studien-ähnlicheren Zugang auf 74%, bei I-PRESERVE auf 17%, bei TOPCAT auf 8%, bei PARAGON-HF auf 11% und bei EMPEROR-Preserved auf 21%. (Abbildung 5).



Abkürzungen: CHARM-Preserved=Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HFmrEF=Heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF=Heart failure with preserved ejection fraction; I-PRESERVE=The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; PARAGON-HF=Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT=Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial.

**Abbildung 5: Einschussraten inklusive modifizierbaren Ausschlusskriterien.**  
Eigene Abbildung.

Die wichtigsten permanenten Ausschlusskriterien waren ein erhöhter Kaliumspiegel, ein niedriger Hämoglobinspiegel, eine niedrige eGFR, die bereits stattfindende Therapie mit einem MRA, COPD mit Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) und ein hämodynamisch signifikantes Herzklappenvitium. Die Hauptausschlusskriterien der modifizierbaren Variablen waren eine kürzlich erfolgte kardiale Intervention oder Operation, erhöhte Blutdruckwerte und eine erhöhte Herzfrequenz bei Vorhofflimmern (Tabelle 8).

<b>Studie</b>	<b>permanentes Ausschlusskriterium (%)</b>	<b>modifizierbares Ausschlusskriterium (%)</b>
<b>CHARM-Preserved</b>	K $\geq$ 5,5 mmol/l (7%)	kardiale OP in letzten 30 Tagen (6%)
<b>I-PRESERVE</b>	Hb < 11 g/dl (23%)	unkontrollierter RR (37%)
<b>TOPCAT</b>	Vorthherapie mit MRA (25%)	unkontrollierter RR (46%)
<b>PARAGON-HF</b>	eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (17%)	unkontrollierter RR (42%)
<b>EMPEROR-Preserved</b>	COPD mit LTOT (11%) hämodynamisch relevantes Klappenvitium (11%)	unkontrollierter RR (34%)
<small>Abkürzungen: CHARM-Preserved= Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; eGFR= Estimated glomerular filtration rate; EMPEROR-Preserved=Empagliflozin outcome trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; Hb=Hämoglobin; I-PRESERVE= The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function Trial; K=Kalium; LTOT=Long term oxygen therapy; MRA=Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist; OP=Operation; PARAGON-HF= Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction; RR=Riva-Rocci; TOPCAT= Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial.</small>		

**Tabelle 8: Hauptausschlusskriterien.**

## 4. Diskussion

Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Studien. So wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der PARAGON-HF-Studie bereits in vorangegangenen Arbeiten mehrfach diskutiert. Diese Studien zeigten vergleichbare Einschussraten zu unserer kalkulierten PARAGON-HF Einschussrate von 28% (36-38). Retzl et al. wandten die Kriterien der PARAGON-HF-Studie in einer Kohorte von 427 PatientInnen mit HFpEF an, die im Zeitraum von neun Jahren in einem prospektiven nationalen Register erfasst wurden. Die Methoden dieser Studie waren vergleichbar mit dem strikten Drei-Schritte-Modell unserer Studie, da sie auch erhöhte Blutdruckwerte und aktuelle Ereignisse wie eine kürzlich erfolgte PCI als Ausschlusskriterium werteten. Es erfüllten 40% der Registerkohorte die Ein- und Ausschlusskriterien von PARAGON-HF. In der Registerkohorte des Wiener Universitätsklinikums wurden nur PatientInnen mit chronischer HI inkludiert. Dies spiegelt sich in den deutlichen Differenzen der NT-proBNP- und eGFR-Werte zu unseren Laborparametern einer kardial dekompensierten Kohorte wider: im Vergleich war der mediane NT-proBNP-Wert der Registerstudie bei 1064 pg/ml vs. 3088 pg/ml in unserer Studie. Die eGFR unterschied sich von 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu 49 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dies ist eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Einschussraten. In der Wiener Registerstudie waren 85% mit einem Diuretikum als Dauermedikation behandelt. Dies ist mit den 89% der mit Diuretikum therapierten PatientInnen unserer Studie vergleichbar, was darauf hindeutet, dass auch in unserer Studie ein Großteil der PatientInnen unter chronischer HI litt (36).

Lund et al. verzeichneten auch vergleichbare Einschussraten von 34% bei Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien bei PatientInnen der Karolinska-Rennes-Studie. Hierbei handelte es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie, welche bezüglich des medianen Alters von 78 Jahren und des Anteils an Frauen von 57% mit unserer vergleichbar ist (38).

Vergleicht man unsere „real-world“ HFpEF/HFmrEF Kohorte mit den Populationen der fünf untersuchten RCTs hinsichtlich des Alters, sieht man einen deutlichen Unterschied. Das mediane Alter unserer Kohorte lag bei 78 Jahren. Im Vergleich dazu lag es bei CHARM-Preserved bei 67 Jahren, bei I-PRESERVE bei 73 Jahren, bei TOPCAT bei 69 Jahren, bei PARAGON-HF bei 73 Jahren und bei EMPEROR-Preserved bei 72 Jahren (11, 14-16, 18).

Dies kann darauf hindeuten, dass in Studienpopulationen oftmals, vermutlich bedingt durch signifikanten Selektionsbias, eine vermeintlich jüngere Kohorte repräsentiert wird.

In unserer Erhebung stellten sich die Einschlussraten als sehr variabel heraus. Die zuerst durchgeführte CHARM-Preserved-Studie zeigte sich bezüglich der Einschlusskriterien am liberalsten mit Einschlussraten von 81% bzw. 74% (permanente und modifizierbare Ausschlusskriterien). Nach Anwendung der permanenten Kriterien zeigte sich PARAGON-HF mit 28% am striktesten, nach zusätzlicher Anwendung der modifizierbaren Kriterien war TOPCAT mit 8% am selektivsten. Der Vergleich von CHARM-Preserved mit den vier späteren RCTs lässt darauf hindeuten, dass HFpEF/HFmrEF Outcome Studien im Laufe der Zeit strikter bezüglich ihrer Zulassungskriterien wurden. Nach Anwendung der Einschlusskriterien allein, zeigten alle fünf Studien ausreichende Einschlussraten von 70% bis 92%. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Selektion der Kohorte wesentlich im Zuge der Ausschlusskriterien geschieht. Ausschlusskriterien von Outcome Studien zielen darauf ab, PatientInnen mit Komorbiditäten auszuschließen, damit das Risiko konkurrierender Ereignisse minimiert und somit der Behandlungseffekt der Therapeutika nicht verfälscht wird. Einige Ausschlusskriterien sind an die Studienmedikation gebunden, wie zum Beispiel schlechte Nierenwerte bei der Gabe von MRA. Andere Kriterien wie zum Beispiel erhöhte Leberwerte oder COPD mit LTOT liegen häufig im Ermessen der Studienkoordinatoren.

Charakteristisch für PatientInnen mit HFpEF/HFmrEF ist, dass die Anzahl an Begleiterkrankungen die Prognose bestimmt und häufig die Todesursache nicht kardiovaskulär bedingt ist (39, 40).

Unsere Daten zeigen, dass der Ausschluss von PatientInnen mit Begleiterkrankungen die Einschlussraten deutlich verringert.

Somit konnte unsere Studie die Annahme einiger vorangegangener Studien und unsere ausgewählte Hypothese unterstützen, dass Studienpopulationen möglicherweise nicht die reale HFpEF/HFmrEF-Kohorte widerspiegeln.

## 4.1 Limitationen

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenerhebung handelt, konnten gewisse Parameter wie Größe und Gewicht, somit auch der BMI, nicht erhoben werden, da diese nicht routinemäßig in der Notaufnahme erfasst werden.

Zusätzlich konnten PatientInnen, bei denen keine echokardiographische Untersuchung durchgeführt wurde, nicht in die Datenerhebung miteinbezogen werden. Demzufolge besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias.

Weiters ist zu erwähnen, dass die ausgewählten Studien als Zielpopulation PatientInnen mit chronischer HI untersuchen wollten. Bei dieser Datenerhebung wurden PatientInnen mit kardialer Dekompensation untersucht. Daher haben sich Laborparameter, die während der Dekompensation erhoben wurden, insbesondere Nierenparameter und Kaliumspiegel, nach Rekompensation eventuell verbessert und einige PatientInnen wurden in unserer Studie fälschlicherweise als Nicht-einschließbar klassifiziert.

Die 2022 veröffentlichte DELIVER-Studie (Dapagliflozin vs. Placebo) konnte nicht in diese Studie miteinbezogen werden, da die Datenerhebung bereits vor Veröffentlichung abgeschlossen war (12).

## 4.2 Stärken

Da es sich, wie oben bereits erklärt, bei unserer Kohorte um PatientInnen mit akuter kardialer Dekompensation handelt, versuchten wir PatientInnen mit chronischer HI herauszufiltern. 72% der Kohorte hatten vor diesem akuten Ereignis bereits ein Diuretikum als Dauermedikation. Diese Zahl stieg auf 89% nach Rekompensation bei Entlassung an. Dies deutet darauf hin, dass ein großer Teil der akut kardial dekompensierten PatientInnen bereits an einer chronischen HI erkrankt sind und somit zur Zielgruppe der ausgewählten Studien zählten.

Da es bereits einige Studien gab, die die Einschlusskriterien der PARAGON-HF-Studie untersuchten, ist eine Stärke dieser Studie, dass die Einschlusskriterien von vier weiteren RCTs, unter anderem die erst 2021 veröffentlichte EMPEROR-Preserved-Studie, welche die Erste ist, die ihren primären Endpunkt erreicht hat, analysiert wurden und somit die bereits vorhandenen Daten erweitert werden konnten.

### 4.3 Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigen, dass vor allem die jüngeren Outcome Studien (ausgenommen CHARM-Preserved) einen Großteil der HFpEF/HFmrEF-Kohorte systematisch ausgeschlossen haben. Diese Selektion erfolgte vorwiegend im Zuge der Ausschlusskriterien, die die Anzahl der Komorbiditäten verringern sollten. Da speziell bei HFpEF/HFmrEF Begleiterkrankungen von großer Relevanz für Outcome und Prognose sind, sollten Ergebnisse von HFpEF/HFmrEF-Studien und Post-Hoc-Analysen vorsichtig auf die Gesamtpopulation verallgemeinert werden. Bei der zukünftigen Erarbeitung von Studiendesigns sollte der Einfluss von strikten Ausschlusskriterien auf die Möglichkeit der Verallgemeinerung von Studienergebnissen mitbedacht werden. Man könnte vermuten, dass speziell PatientInnen mit vielen Begleiterkrankungen, die einen großen Nutzen von neuen Therapiemöglichkeiten ziehen würden, exkludiert wurden. Um diese Annahme zu bestätigen, müssten weitere Analysen, welche auch das Outcome und Mortalitätsrisiko miteinbeziehen, durchgeführt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. : 20-23. April 2022 Congress Center Rosengarten Mannheim. Clin Res Cardiol. 2022;111(5):592.
2. Abstracts of the Heart Failure 2022 and the World Congress on Acute Heart Failure 2022; 24. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2569>.
3. Österreichische Kardiologische Gesellschaft Jahrestagung 2022 : "Zurück in die Zukunft". Wien Klin Wochenschr. 2022;134(Suppl 2):77-210.
4. 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. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
5. Herold G. Innere Medizin 2019.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):e2-e220.
7. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6(3):606-19.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602.
9. 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.
10. Lyle MA, Brozovich FV. HFpEF, a Disease of the Vasculature: A Closer Look at the Other Half. Mayo Clin Proc. 2018;93(9):1305-14.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61.
12. 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. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98.
13. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27(19):2338-45.
14. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362(9386):777-81.
15. 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.
16. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92.

17. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403.
18. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
19. Silbernagl S, Despopoulos, A. Taschenatlas Physiologie2007. 441 p.
20. Horn F. *Biochemie des Menschen*2015. 704 p.
21. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):21-32, vii.
22. DocCheck Flexikon - Bradykinin [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Bradykinin>].
23. DocCheck Flexikon - AT1-Rezeptorantagonist [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/AT1-Rezeptorantagonist>].
24. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(4):380-7.
25. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c94-9.
26. Stuart EA, Bradshaw CP, Leaf PJ. Assessing the generalizability of randomized trial results to target populations. *Prev Sci*. 2015;16(3):475-85.
27. Catalogue of Bias Collaboration SE, Heneghan C. Prevalence-incidence (Neyman) bias 2017 [Available from: <https://catalogofbias.org/biases/prevalence-incidence-neyman-bias/>].
28. Catalogue of Bias Collaboration BC, Aronson JK, Nunan D. Attrition bias 2017 [Available from: <https://catalogofbias.org/biases/attrition-bias/>].
29. Stel VS, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. The randomized controlled trial. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(4):c337-42.
30. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *Charm-Programme Investigators. J Card Fail*. 1999;5(3):276-82.
31. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005;11(8):576-85.
32. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2011;162(6):966-72 e10.
33. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):471-82.
34. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1279-87.
35. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients

with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63.

36. Retzl R, Dachs TM, Duca F, Binder C, Dusik F, Seirer B, et al. What Type of Patients Did PARAGON-HF Select? Insights from a Real-World Prospective Cohort of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2020;9(11).

37. Sayeed S, Fudim M, Devore AD, Xu H, Matsouaka RA, Heidenreich PA, et al. PARAGON-HF Clinical Trial Eligibility in a Population of Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(12):1009-11.

38. Lund LH, Savarese G, Venkateshvaran A, Benson L, Lundberg A, Donal E, et al. Eligibility of patients with heart failure with preserved ejection fraction for sacubitril/valsartan according to the PARAGON-HF trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):164-77.

39. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):5-17.

40. Tan C, Dinh D, Brennan A, Hare DL, Kaye D, Lefkovits J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Compared to Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the VCOR Heart Failure Snapshot. *Heart Lung Circ*. 2022;31(5):623-8.