

**Diplomarbeit**

**Assoziation zwischen Therapie-Regime und Outcome bei  
PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und  
reduzierter systolischer Funktion  
Analyse der RoC-HF Studie**

eingereicht von

**Johannes Späth**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kardiologie**

unter der Anleitung von

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

**Dr. med. univ. Klemens Ablasser**

Graz, 02.06.2023

## **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 02.06.2023

Johannes Späth eh

## Danksagungen

Als erstes möchte ich an dieser Stelle meinem Betreuer Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Nicolas Verheyen bedanken, der mich während des Verfassens dieser Arbeit sehr gut betreut hat. Er hat mir geholfen, Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten zu sammeln und mich bei allen Fragen und Problemen immer tatkräftig unterstützt. Vielen Dank für die Möglichkeit, an der RoC-HF-Studie mitzuarbeiten.

Weiters gebührt mein Dank Dr. med. univ. Klemens Ablasser, sowie allen Mitarbeitern aus der Forschungsgruppe, die an der Umsetzung der RoC-HF-Studie beteiligt waren.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern aussprechen, die mich immer motiviert haben, meinen Weg zu gehen und mich im ganzen Studium unterstützt haben. Vielen Dank dafür!

Vielen Dank auch an meine Freundin, die das ganze Studium an meiner Seite war und auf die ich mich immer verlassen kann.

Als letztes möchte ich mich bei allen PatientInnen bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben und es so erst ermöglicht haben, diese Diplomarbeit zu verfassen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis .....	4
Zusammenfassung .....	5
Abstract.....	6
1 Einleitung .....	7
1.1 Herzinsuffizienz.....	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie .....	9
1.1.4 Diagnostik und Symptome .....	11
1.1.5 Therapie .....	14
1.2 Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor.....	16
1.2.1 Wirkmechanismus .....	16
1.2.2 Klinische Studien.....	18
2 Material und Methoden .....	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Erhebung von Patientendaten .....	19
2.2.1 Medikamenteneinnahme.....	21
2.2.2 Outcome Daten .....	21
2.3 Statistische Datenanalyse.....	22
3 Ergebnisse.....	24
4 Diskussion .....	31
5 Literaturverzeichnis .....	37

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
AHA	American Heart Association
aHT	arterielle Hypertension
ANP	Atrial natriuretic peptid
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AT1-Rezeptor	Angiotensin II Typ-1-Rezeptor
ATII	Angiotensin II
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptid
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMP	Kardiomyopathie
CNP	C-type natriuretic peptid
CRT-D/T	Cardiac resynchronisation therapy - Defibrillator/Pacemaker
CO	Cardiac output
EF	Ejektionsfraktion
EKG/ECG	Elektrokardiogramm/electrocardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
HFimpEF	Heart Failure with improved Ejection Fraction = Herzinsuffizienz mit erholteter Ejektionsfraktion
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction = Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction= Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierter Cardioverter/Defibrillator
IQA	Interquartilsabstand, Abstand zwischen der 0,25 - Quantile und der 0,75 - Quantile
KHK	koronare Herzkrankheit

KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Torr (Einheit des Blutdruckes)
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretic peptid
NYHA	New York Heart Association
OMT	optimale medikamentöse Therapie
proBNP	pro brain natriuretic peptid, Vorläuferpeptid des BNP
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RoC-HF	Risk of Comorbidities in Heart Failure-Studie
ROSC	Return of spontaneous circulation = überlebter plötzlicher Herztod
RRsys	systolischer Blutdruck
SPSS	Statistik- und Analysesoftware von IBM
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach LVEF; Quelle der Abbildung: (2) .	7
Abbildung 2: Stadien in der Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz; Quelle der Abbildung: (1) .....	8
Abbildung 3: NYHA-Klassifikation aufgrund der Schwere der Symptome und der körperlichen Belastbarkeit; Quelle der Abbildung: (2) .....	12
Abbildung 4: Diagnosealgorithmus für Herzinsuffizienz. Eine genauere Beschreibung der abnormen Untersuchungsergebnisse der Echokardiografie sind in den entsprechenden Kapiteln der ESC – Leitlinie beschrieben; Quelle der Abbildung: (2).....	13
Abbildung 5: Therapiealgorithmus für Therapieempfehlungen der Empfehlungsklasse I für PatientInnen mit HFrEF. <sup>a</sup> Als Ersatz für ACE – I. <sup>b</sup> wenn angemessen. Grün = Empfehlungsklasse I, Gelb = Empfehlungsklasse IIa. Quelle der Abbildung: (2) .....	14
Abbildung 6: potentieller Wirkmechanismus der therapeutischen Effekte von Sacubitril/Valsartan. Rote Linien stehen für Inhibierung. GLP-1 = glucagon-like peptide - 1; Quelle der Abbildung: (37) .....	17
Abbildung 7: Ausschnitt des Anamnesebogens für die Erfassung der Medikation; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	21
Abbildung 8: Medikamentenauflistung in SPSS; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	21
Abbildung 9: Test auf Normalverteilung der Gruppencharakteristika mittels Shapiro-Wilk-Test .....	25
Abbildung 10: Hazard Ratio aus der Cox-Regressionsanalyse; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	28
Abbildung 11: Überlebensfunktion für ARNI-Einnahme. Es wurde das kumulierte Überleben über die Zeit in Monaten dargestellt; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	29
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse (n=190); Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung..	29
Abbildung 13: Überlebensvergleich in Abhängigkeit der LVEF. Gruppe 1 mit LVEF < 36 %, es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil bei ARNI-Einnahme; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	30
Abbildung 14: Überlebensvergleich in Abhängigkeit der LVEF. Gruppe 2 mit LVEF über 36 %, es zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen ARNI- und No-ARNI-Gruppe; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung .....	30

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der RoC-HF-Studie; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung .....	20
Tabelle 2: Gruppencharakteristika bei Inklusion; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung	27
Tabelle 3: Primäres Outcome; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung .....	28

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) nimmt in unserer Gesellschaft stetig zu und ist bereits jetzt für einen bedeutenden Anteil der Krankenhausaufenthalte verantwortlich, weshalb die Möglichkeiten zur Behandlung immer weiter untersucht und verbessert werden. In der PARADIGM-HF-Studie konnte eine signifikante Reduktion von Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden, wenn die PatientInnen mit einem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) im Vergleich zur Standardtherapie mit Enalapril, einem Angiotensin-Coverting-Enzym-Inhibitor (ACE-I), behandelt wurden. Jedoch existieren bisher nur wenige Studien, die diese Ergebnisse mit Daten aus der klinischen Praxis unterlegen.

**Methoden:** Zwischen September 2016 und November 2018 wurden 205 PatientInnen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) im Rahmen der Studie Risk-of-Comorbidities in heart failure (RoC-HF-Studie) rekrutiert. Die Kohorte wurde aufgrund der eingenommenen Medikation bei Inklusion in die Studie in eine No-ARNI-Gruppe (n = 146) und eine ARNI-Gruppe (n = 59) aufgeteilt. Ein primärer kombinierter Endpunkt aus überlebtem plötzlichem Herztod, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und ungeplanter Hospitalisierung wegen kardiovaskulären Ereignissen wurde definiert, die durchschnittliche Nachverfolgungszeit betrug 44,1 Monate. Zusätzlich wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktoren für ein besseres Outcome zu identifizieren.

**Resultate:** Der primäre Endpunkt trat bei 51 PatientInnen (34,9 %) in der No-ARNI-Gruppe und 18 PatientInnen (30,5 %) in der ARNI-Gruppe ein. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen ( $p = 0,545$ ). In der durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse, in welcher für beeinflussende Faktoren adjustiert wurde, zeigte sich jedoch für die Einnahme eines ARNI eine Hazard Ratio (HR) von 0,533 (95 % - Konfidenzintervall [KI] 0,294-0,969;  $p = 0,039$ ) für das Auftreten des primären Endpunktes und somit ein signifikanter Überlebensvorteil. Eine Subanalyse nach Aufteilung der PatientInnen aufgrund ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) deutete an, dass die Therapie mit einem ARNI nur bei einer LVEF < 36% einen signifikanten Benefit brachte.

**Schlussfolgerung:** In einer unselektierten Kohorte von PatientInnen mit HFrEF bracht es einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn PatientInnen mit HFrEF mit einem ARNI statt einem ACE-I oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) behandelt wurden. Dieses Ergebnis deutete an, dass die Ergebnisse aus der PARADIGM-HF-Studie auch auf die klinische Praxis übertragen werden könnten.

## Abstract

**Background:** Heart Failure (HF) is becoming more and more prevalent in society and makes up for a significant percentage of hospital admissions. Therefore, treatment strategies are continuously researched and refined. The results of the PARADIGM-HF-study showed a significant reduction in cardiovascular death and HF hospitalization for patients treated with an ARNI in comparison to standard therapy with enalapril (ACE-I), but only a handful of studies show the real-world usage and efficacy of ARNIs.

**Methods:** Between September 2016 and November 2018 205 patients with HFrEF were enrolled in a cohort study for the risk of comorbidities in heart failure (RoC-HF-trial). The cohort was divided in a No-ARNI-group (n = 146) and an ARNI-group (n = 59) upon their medication at inclusion. The primary endpoint was a composite of return of spontaneous circulation (ROSC), cardiovascular death and unplanned HF hospitalization with a median follow-up time of 44,1 months. Additionally, a cox regression analysis was performed to filter out predictors for a better outcome.

**Results:** The primary endpoint occurred in 51 patients (34,9 %) in the No-ARNI-group and 18 patients (30,5 %) in the ARNI-group. There was no significant difference (p = 0,545) between those groups. However, the multivariate cox regression analysis showed taking an ARNI had a HR of 0,533 (95 % - Confidence Interval 0,294 -0,969; p = 0,039) for the occurrence of the primary endpoint, indicating a significant survival benefit for patients being treated with an ARNI. A subanalysis after ranking patients according to their LVEF indicated, ARNI therapy only benefits patients with LVEF under 36 %.

**Conclusions:** Real-world data showed the survival benefit of switching from an ACE-I or ARB to an ARNI in HFrEF, supporting the results of the PARADIGM-HF-trial to be applicable to clinical routine.

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit bestimmten Symptomen wie Atemnot, geschwollenen Knöcheln und Müdigkeit und/oder klinischen Zeichen wie erhöhtem Jugularvenenpuls, Rasselgeräuschen über der Lunge und peripheren Ödemen. Dies wird von strukturellen und/oder funktionellen Abnormalitäten des Herzens verursacht und hat erhöhte intrakardiale Druckverhältnisse und möglicherweise auch einen insuffizienten kardialen Auswurf sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zur Folge (1).

Es existieren verschiedene Klassifikationen der Herzinsuffizienz. Die European Society of Cardiology (ESC) teilt in der 2021 publizierte Leitlinie die HI nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) (2). Diese Einteilung basierte größtenteils auf den bisher durchgeführten Studien zu möglichen therapeutischen Ansätzen, bei denen meist Ein- bzw. Ausschlusskriterien anhand der LVEF definiert wurden.

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% <sup>b</sup>
	3	–	–
			Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides <sup>c</sup>

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

<sup>b</sup>For the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

<sup>c</sup>For the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

Abbildung 1: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach LVEF; Quelle der Abbildung: (2)

In einer universellen Definition verschiedener Komitees zur Erarbeitung von Leitlinien zur HI wird eine Einteilung in verschiedene Stadien vorgenommen, die sich u. a. auch in der Leitlinie der American Heart Association (AHA) wiederfindet (3). In Stadium A werden PatientInnen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer HI klassifiziert. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen noch keine Zeichen oder Symptome vor, aber aufgrund von Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie (aHT), Atherosklerose insbesondere der Koronararterien, Diabetes Mellitus und Übergewicht erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer HI. Entsprechende Interventionen zur Risikoreduktion könnten erforderlich sein. In Stadium B werden PatientInnen mit einer

Vorstufe zur HI klassifiziert. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine entsprechenden Zeichen oder Symptome vor, jedoch besteht anamnestisch mindestens entweder eine strukturelle Herzerkrankung, eine abnorme kardiale Funktion oder erhöhte natriuretische Peptide. In Stadium C liegt das klassische Bild einer manifesten HI mit typischen Zeichen und Symptomen vor, die durch strukturelle oder funktionelle Veränderung am Herzen verursacht werden. In Stadium D werden PatientInnen mit fortgeschrittener HI klassifiziert. Schwere Beschwerden in Ruhe mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten trotz optimaler medikamentöser Therapie (OMT) sind typisch, oft sind fortgeschrittene Therapien wie beispielsweise eine mechanische Kreislaufunterstützung oder sogar die Erwägung einer Herztransplantation notwendig oder es besteht bereits eine palliative Situation. Zusätzlich zur oben genannten Einteilung nach der LVEF in HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF und HF<sub>p</sub>EF wurde noch die Herzinsuffizienz mit erholter Ejektionsfraktion (HF<sub>imp</sub>EF) definiert, bei der sich eine initiale LVEF von  $\leq 40\%$  um mindestens 10 Prozentpunkte erholt und in einer zweiten Messung eine LVEF von  $> 40\%$  gemessen werden konnte (1).

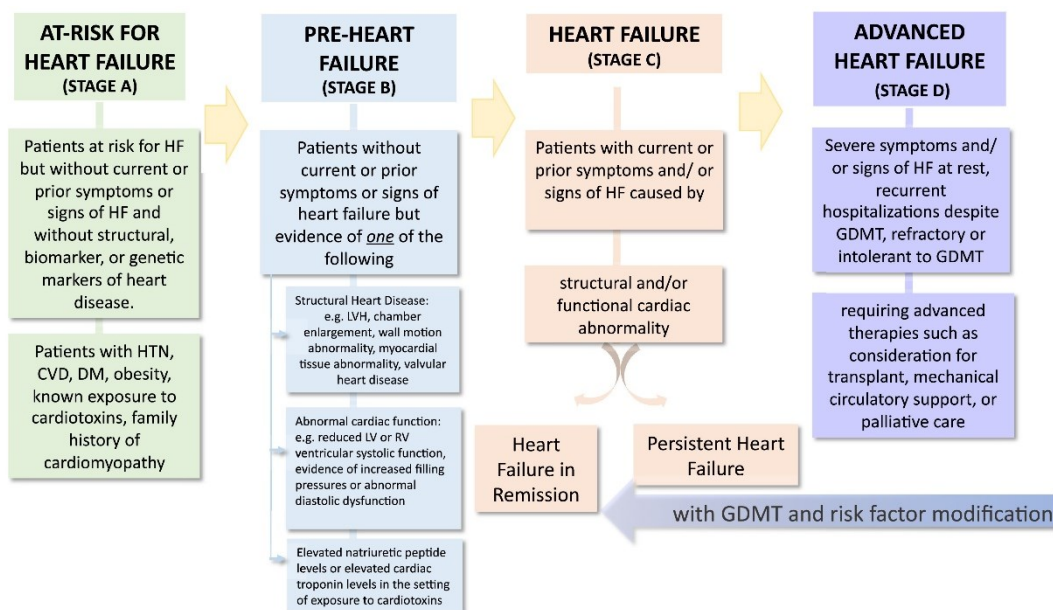


Abbildung 2: Stadien in der Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz; Quelle der Abbildung: (1)

### 1.1.2 Epidemiologie

In Industrienationen beläuft sich die Prävalenz der HI auf ca. 1 - 2 % der Erwachsenen. Da Studien üblicherweise nur diagnostizierte HI-PatientInnen erfassen, ist aufgrund einer Dunkelziffer mit einer höheren Prävalenz zu rechnen. Die Prävalenz ist stark altersabhängig, bis zu einem Alter von 55 Jahren beträgt sie circa 1 %, ab einem Alter von 70 Jahren und mehr ist sie größer als 10 %. Die Inzidenz in Europa beträgt für Erwachsene 5/1000

Personenjahre (2). Der Anteil an PatientInnen mit HF<sub>r</sub>EF beträgt 60 %, 24 % leiden unter einer HF<sub>m</sub>rEF und 16 % unter einer HF<sub>p</sub>EF (4).

Für Deutschland wurde im Jahre 2017 durch eine Auswertung der Versicherungsdaten aller Gesetzlich-Krankenversicherten eine Prävalenz von 3,4% errechnet, dies entspricht fast 2,5 Mio. Betroffenen. Die Studie zeigte zudem, dass die rohe Prävalenz von 2007 bis 2017 um insgesamt 17 % zunahm, wobei hauptsächlich die Prävalenz bei Männern um 33 % stieg, bei Frauen dagegen nur um 6 %, der Anteil an erkrankten Frauen betrug insgesamt 54 %. Herzinsuffizienz ist mittlerweile die häufigste Aufnahme- und Diagnosediagnose in Krankenhäusern mit steigender Tendenz: Aufgrund der demographischen Entwicklung und der sinkenden Herzinfarktletalität wird die Zahl der Personen mit manifester HI weiter zunehmen (5).

### **1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie**

Viele pathologische Faktoren können das Auftreten einer Herzinsuffizienz verursachen oder begünstigen. Die ESC (2) führt hier die koronare Herzkrankheit (KHK) und stattgehabte Myokardinfarkte, arterielle Hypertension, Herzklappenvitien und Arrhythmien an. In der Gruppe der Kardiomyopathien (CMP) verursachen sowohl die genetischen bzw. gemischt genetisch-erworbenen (hypertrophe CMP, dilatative CMP, arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP, restriktive CMP) als auch die erworbenen (peripartale CMP, Takotsubo-Syndrom, substanzinduzierte CMP) eine HI. Angeborene Herzfehler, Infektionserkrankungen, Medikamente insbesondere Chemotherapeutika aus der Anthrazyklengruppe, infiltrative Erkrankungen wie Amyloidose und Sarkoidose, Speichererkrankungen wie Hämochromatose und Mb. Fabry, endomyokardiale und perikardiale Erkrankungen, metabolische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus und Autoimmunerkrankungen sowie auch neuromuskuläre Erkrankungen können eine HI auslösen (2).

In Herold Innere Medizin (6) werden drei grundlegende Funktionsbereiche des Herzens angeführt, an denen die oben genannten pathologischen Faktoren eine Störung der Struktur oder der Funktion des Herzens auslösen. Anhand dieser Pathophysiologie kann die HI wie folgend eingeteilt werden:

Erstens, die systolische Ventrikelfunktionsstörung, die sich klinisch häufig als HF<sub>r</sub>EF manifestiert. Häufig kommt es durch eine KHK oder CMP zur Kontraktionsschwäche der Myozyten, wodurch der Cardiac Output (CO) abnimmt. Systolische Funktionsstörungen werden auch durch eine Volumenbelastung mit Vorlasterhöhung bei Insuffizienzvitien wie einer Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz oder durch Druckbelastung mit

Nachlasterhöhung bei Stenosevitien wie einer Aortenklappenstenose sowie durch arterieller bzw. pulmonaler Hypertonie verursacht.

Zweitens, die diastolische Ventrikelfunktionsstörung, die sich klinisch häufig als HFpEF oder HFmrEF manifestiert. Die diastolische Funktion ist abhängig von der frühdiastolischen aktiven Relaxation und der passiven Steifheit des Ventrikels sowie einer synchronen Vorhofkontraktion. Pathologische Faktoren wie aHT führen zur Hypertrophie und beeinflussen somit die Determinanten der diastolischen Funktion. Behinderungen der Ventrikelfüllung können auch durch restriktive Erkrankungen wie einer Perikarditis oder einer restriktiven CMP sowie bei Herzbeutelamponaden auftreten. Durch die behinderte Ventrikelfüllung ist das enddiastolische Volumen verringert und somit sinkt trotz normaler EF das ausgeworfene Schlagvolumen und dadurch auch der CO.

Drittens, Herzrhythmusstörungen brady- oder tachykarder Natur, die je nach Lokalisation im Atrium oder Ventrikel Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die Synchronität der Herzaktion haben und somit den CO verringern.

Die HI kann je nach der betroffenen Herzkammer in Linksherz-, Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz eingeteilt werden. Oft ist abhängig von der Ätiologie primär nur eine Herzhälfte betroffen, die im Krankheitsverlauf in eine Globalinsuffizienz übergeht. Beispiel hierfür wäre eine Linksherzinsuffizienz bei Aortenklappenstenose, bei der sich das Blut über die Lungenstrombahn in den rechten Ventrikel zurückstaut und durch die Volumenbelastung zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt. Je nach betroffener Herzhälfte kommt es zu unterschiedlichen klinischen Symptomen. Eine Linksherzinsuffizienz, bei der das Blut nicht suffizient in den Körperkreislauf ausgeworfen werden kann und sich in die Lunge aufstaut, führt zu Leistungsminderung und Belastungs- und Ruhedyspnoe. Bei Rechtsherzinsuffizienz treten Symptome wie Ödeme und Stauungszeichen der inneren Organe aufgrund der Rückstauung in der oberen und unteren Hohlvene auf.

Eine Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf ist ebenso möglich. Hier gibt es zum einen die akute HI mit charakteristisch rascher Symptomprogredienz, die entweder bei der Erstmanifestation einer Erkrankung am Herzen oder als akute Dekompensation einer chronischen HI mit oftmals erkennbarem Auslöser auftritt. Zum anderen gibt es die chronische HI bei meist bekannter Ätiologie mit langsamem Krankheitsprogress und chronischer Symptomlast.

Trotz mannigfaltigen Ursachen und variabler initialer Präsentation ergibt sich im Verlauf der Erkrankung oft eine Mischform, sodass eine HFpEF im Verlauf in eine HFrEF übergehen kann und eine Linksherzinsuffizienz zur Globalinsuffizienz führen kann (6).

Um diesen pathophysiologischen Mechanismen entgegenzuwirken, werden verschiedene Regulationsmechanismen des Körpers aktiviert. Der verminderte CO bewirkt eine Zunahme der Sympathikusaktivität, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und eine vermehrte Endothelin-Ausschüttung und Freisetzung von Vasopressin mit großem Einfluss auf den Organismus. Es kommt zu peripherer Vasokonstriktion, einer erhöhten Wasser- und Salzretention und kardialem Remodeling, einem Prozess der zunehmenden interstitiellen Fibrose und Hypertrophie des Herzens. Zusätzlich führt die konstante Überstimulation am Herzen zur Abnahme der inotropen Stimulierbarkeit. Gegenregulatorisch kommt es durch die gesteigerte Vorlast zur vermehrten Dehnung der Vorhöfe und Ventrikel, was wiederum die Freisetzung Natriuretischer Peptide (ANP, BNP, CNP) fördert. Physiologisch steigern diese die Natriuresis und Diuresis, supprimieren die Sympathikusaktivität und das RAAS, hemmen die kardialen Umbauprozesse (Hypertrophie und Fibrose) und wirken vasodilatatorisch. Die Hemmung bzw. Verstärkung dieser neurohumoralen Mechanismen sind entscheidende Ansatzpunkte für die pharmakologische Therapie der HI.

Gesteigerte Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren wie Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  sowie erhöhter oxidativer Stress durch ROS (reactive oxygen species) verstärken das Remodeling. Die initial sinnvollen Mechanismen des Körpers, um den CO zu steigern, sind bei der HI ununterbrochen aktiviert und führen mit der Zeit zu einer Verstärkung der HI. Es entsteht ein Teufelskreis, der sich selbst unterhält und zu einer chronisch-progredienten Abnahme der Herzfunktion führt (7, 8, 9).

#### **1.1.4 Diagnostik und Symptome**

Die Diagnose einer HI setzt laut ESC (2) das Vorliegen von typischen Symptomen und/oder Zeichen der HI sowie von objektiven Nachweisen einer Funktionsstörung des Herzens voraus. Typische Symptome sind Atemnot, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, verminderte Belastungsfähigkeit und geschwollene Knöchel. Typische klinische Zeichen sind ein erhöhter jugular-venöser Druck, hepatojugulärer Reflux, ein dritter Herzton (Galopp-Rhythmus) und ein lateralisierte Herzspitzenstoß. Weitere weniger typische Symptome oder unspezifische Zeichen können zusätzlich auftreten. Häufig wird der

Schweregrad der Symptome nach der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) beschreiben (siehe Abbildung 3).

Risikofaktoren für das Auftreten einer HI sind vorausgegangene Myokardinfarkte, aHT, KHK, Diabetes Mellitus, Alkoholabusus, chronische Niereninsuffizienz, kardiotoxische Chemotherapie und eine positive Familienanamnese für CMP oder plötzlichen Herztod (2). Als diagnostische Maßnahmen gibt es mehrere starke Empfehlungen. Im Elektrokardiogramm (EKG) kann die Diagnose der HI nicht gestellt werden. Verschiedene Auffälligkeiten wie z.B. Vorhofflimmern, Q-Zacken, Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie (erhöhter Sokolow-Lyon-Index) und ein verbreiteter QRS-Komplex erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HI. Ein normales EKG kann helfen, die Diagnose auszuschließen. (10)

<b>Class I</b>	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class II</b>	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class III</b>	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class IV</b>	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

© ESC 2021

Abbildung 3: NYHA-Klassifikation aufgrund der Schwere der Symptome und der körperlichen Belastbarkeit; Quelle der Abbildung: (2)

Wichtigster Laborparameter ist das NT-proBNP bzw. BNP (je nach Verfügbarkeit). Laborwerte unter den Grenzwerten von 125 pg/ml für NT-proBNP bzw. 35 pg/ml für BNP machen das Vorliegen einer HI unwahrscheinlich und andere Differentialdiagnosen sollten weiter abgeklärt werden (2, 11, 12, 13, 14). Zusätzlich sollten weitere Routine-Laboruntersuchungen wie Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff, Nierenfunktion, Nüchternblutglukose und HbA1c zur weiteren Abklärung und Therapieadaption bestimmt werden (2).

Bei starkem Verdacht einer HI und/oder erhöhten natriuretischen Peptiden ist der nächste diagnostische Schritt die Echokardiografie. Die Untersuchung wird als wichtigster diagnostischer Test für die Bewertung der Herzfunktion gesehen. Dabei können Aussagen über LVEF, Größe der Herzkammern, Funktion der Herzklappen, Hypertrophie, regionale Wandbewegungsstörungen, rechtsventrikuläre Funktion, pulmonale Hypertonie und die

diastolische Funktion getroffen werden (15). Auffällige Untersuchungsergebnisse bestätigen die Verdachtsdiagnose und es erfolgt die Einteilung der HI anhand der gemessenen LVEF. Abschließend sollte die genaue Ursache der vorliegenden HI ermittelt werden (siehe 1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie), wofür eventuell weitere Untersuchungen notwendig sind, und eine leitliniengerechte Therapie eingeleitet werden.

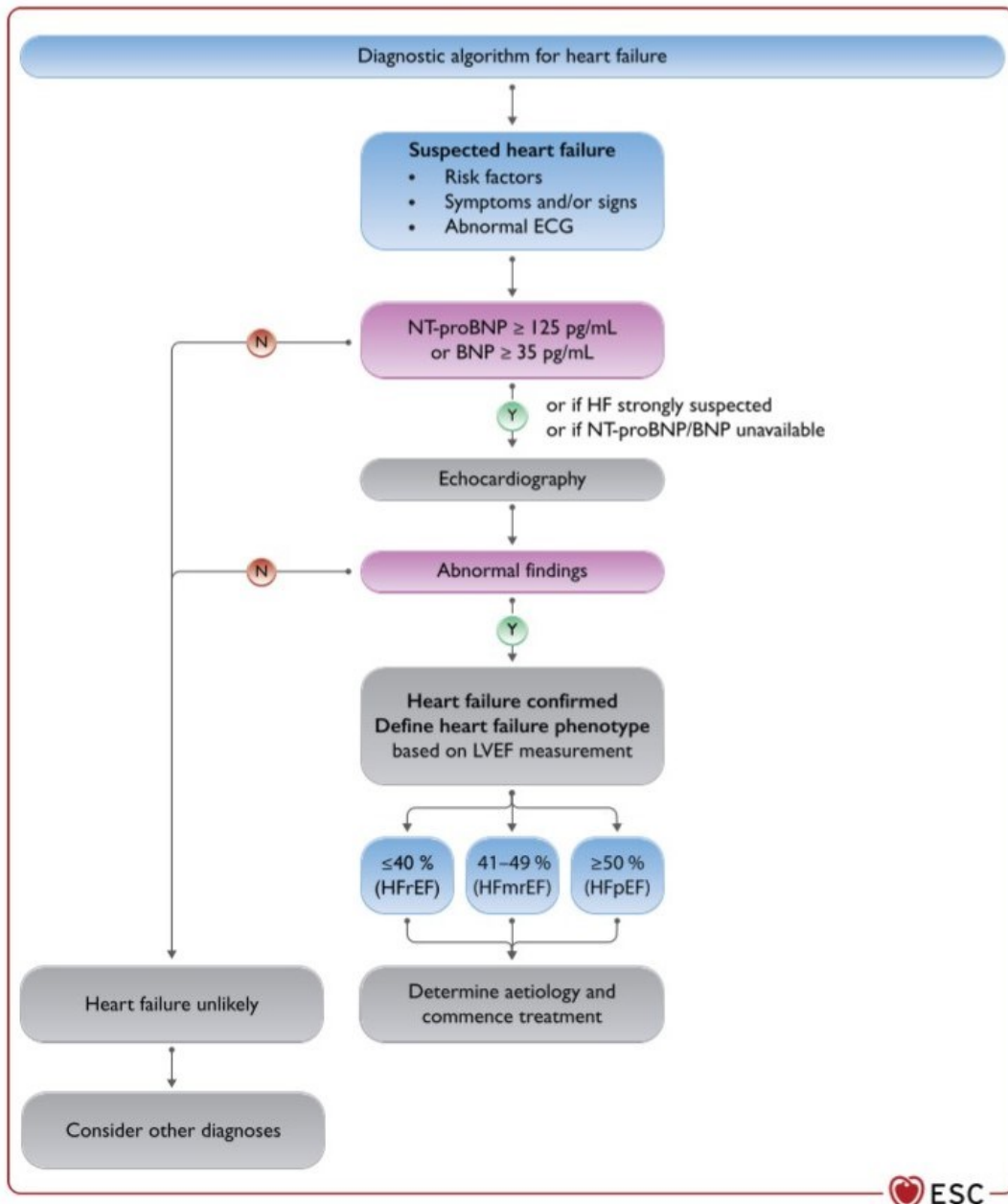


Abbildung 4: Diagnosealgorithmus für Herzinsuffizienz. Eine genauere Beschreibung der abnormen Untersuchungsergebnisse der Echokardiografie sind in den entsprechenden Kapiteln der ESC – Leitlinie beschrieben; Quelle der Abbildung: (2)

### 1.1.5 Therapie

In den neuesten Leitlinien der ESC (2) von 2021 gibt es klare Empfehlungen zur Therapie der HFrEF. Für die HFmrEF und HFpEF gibt es bisher kaum Therapiekonzepte, deren Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen werden konnten. Die nachfolgenden Empfehlungen beziehen sich deshalb nur auf die HFrEF.

Die drei großen Therapieziele bei der Behandlung der HI lauten Reduktion der Mortalität, Prävention von wiederholten Hospitalisierungen aufgrund kardialer Dekompensationen und die Verbesserung des klinischen Status, der Belastbarkeit und der Lebensqualität. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die pharmakologische und Device-Therapie.

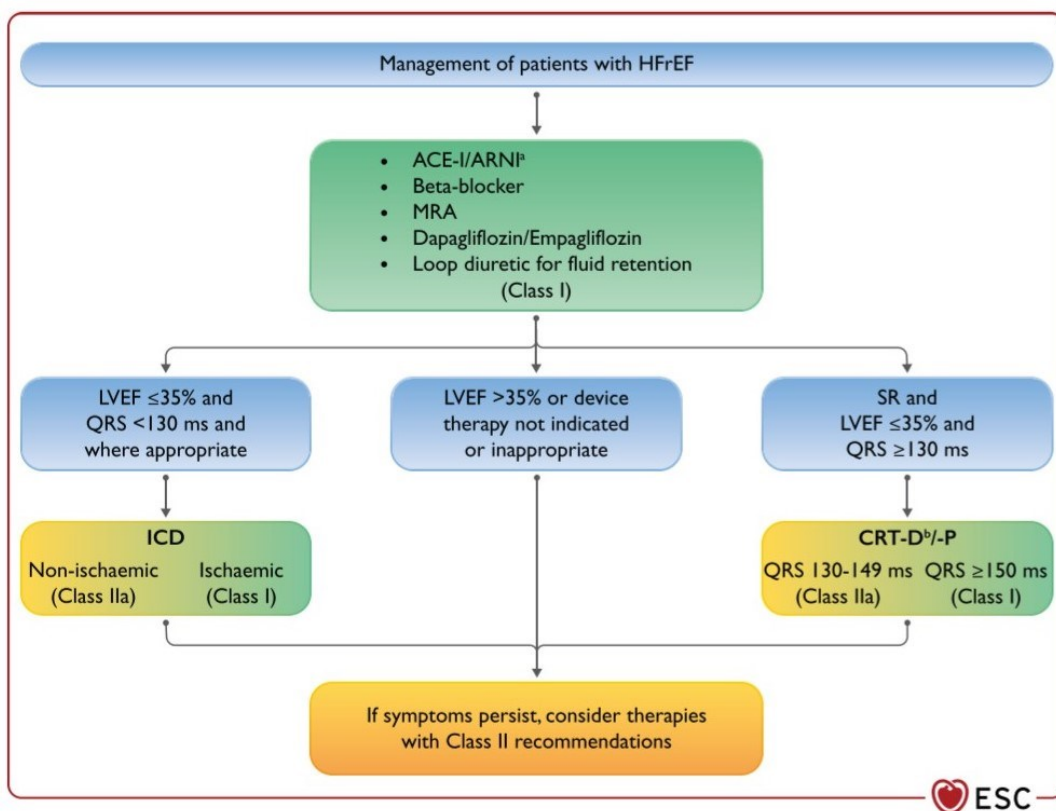


Abbildung 5: Therapiealgorithmus für Therapieempfehlungen der Empfehlungsklasse I für PatientInnen mit HFrEF. <sup>a</sup> Als Ersatz für ACE – I. <sup>b</sup> wenn angemessen. Grün = Empfehlungsklasse I, Gelb = Empfehlungsklasse IIa. Quelle der Abbildung: (2)

Die OMT setzt sich aus vier Substanzklassen als Basistherapie zusammen, die je nach PatientIn noch um zusätzliche Substanzen erweitert werden kann. Die Modulation des RAAS und des sympathischen Nervensystems mit einem ACE-I (16) oder ARNI (17), einem Betablocker (18, 19) und einem Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) (20) senken nachweislich Mortalität, Morbidität und die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von HI. Sofern diese nicht kontraindiziert oder unverträglich sind, sollten sie in der höchstmöglichen, in Studien verwendeten Dosis verabreicht werden. Dies sind Empfehlung der Empfehlungsklasse I. Die Verwendung eines ARNI wird nur als Ersatz für einen ACE-

I empfohlen, wenn trotz OMT weitere Symptome bestehen. Im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes kann auch bei HFrEF-PatientInnen, die bisher weder einen ACE-I oder einen ARB erhalten haben, eine initiale Therapie mit einem ARNI begonnen werden. Dies hat jedoch nur die Empfehlungsklasse IIb und den Evidenzgrad B. Neu in den Empfehlungen von 2021 ist die Ergänzung von Natrium-Glucose Co-Transporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-I) zur bestehenden Basistherapie. Diese konnten in neuen Studien das Risiko für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierungen aufgrund kardialer Dekompensationen signifikant senken (21, 22). Zusätzlich sind zu diesen vier Substanzklassen bei PatientInnen mit Stauungssymptomen und/oder klinischen Zeichen einer Volumenüberladung Schleifendiuretika (23) empfohlen. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für ACE-I oder ARNI kann alternativ ein ARB verwendet werden (24). Weitere medikamentöse Therapieoptionen, für die jedoch keine Empfehlungen der Evidenzklasse I bestehen und die Datenlage meist schlechter ist, werden ebenfalls angeführt: Ivabradin als I<sub>f</sub>-Kanal-Inhibitor sollte bei LVEF < 35%, Sinusrhythmus (SR) und Ruheherzfrequenz von über 70 Schläge/Minute trotz OMT (25) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIa). Lösliche Guanylatzyklase-Rezeptor-Stimulatoren können bei PatientInnen in den NYHA-Klassen II-IV bei Verschlechterung der HI trotz OMT (26) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIb). Hydralazin und Isosorbiddinitrat sollten bei Afro-AmerikanerInnen mit LVEF < 35 % oder bei LVEF < 45 % mit Dilatation des linken Ventrikels trotz OMT (27) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIa). Ebenso kann diese Kombination im Falle einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für ACE-I/ARB/ARNI bei allen PatientInnen (28) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIb). Digoxin kann bei PatientInnen im SR mit symptomatischer HFrEF trotz OMT erwogen werden (Empfehlungsklasse IIb), für PatientInnen mit Vorhofflimmern sollte Digoxin als Therapieoption (29) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIa).

Als Device-Therapie gibt es klare Empfehlungen zur Implantation eines implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD) bei PatientInnen mit LVEF < 35 % trotz OMT für mindestens drei Monate und ischämischer Ätiologie der HI sowie nach stattgehabter ventrikulärer Arrhythmie (30) (Empfehlungsklasse I). Bei nicht-ischämischer Ätiologie und LVEF < 35 % trotz OMT für mindestens drei Monate sollte eine ICD-Implantation (31) erwogen werden (Empfehlungsklasse IIa). Hier steht besonders die Prävention des plötzlichen Herztodes und der allgemeinen Mortalität im Vordergrund. Für PatientInnen mit Linksschenkelblockbild im EKG und einer QRS-Dauer von > 150 ms und LVEF < 35 % besteht die Klasse-I-Empfehlung zur Implantation eines CRT-Devices (cardiac

resynchronisation therapy) (32). Bei QRS-Dauer zwischen 130 ms und 149 ms und Linksschenkelblockbild sollte eine CRT-Implantation erwogen werden (Empfehlungsklasse IIa). Für die genauen Wortlaute der Empfehlungen und weitere Behandlungsoptionen bei speziellen Ätiologien wie Herzklappenvitien und bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz verweise ich erneut auf die Leitlinien der ESC von 2021 (2).

## **1.2 Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor**

In der aktuellen Leitlinie der ESC (2) wird der ARNI bisher nur als Ersatz für eine Therapie mit einem ACE-I bzw. einem ARB empfohlen, wenn die PatientInnen trotz oben genannter OMT noch unter Symptomen der Herzinsuffizienz leiden. Die PARADIGM-HF-Studie (17) konnte zeigen, dass die Wirkstoffkombination aus Sacubitril/Valsartan die Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ursachen im Vergleich zur Therapie mit Enalapril nochmals signifikant senken konnte (HR 0,80; 95% - KI 0.73 - 0.87;  $p < 0.001$ ). Eine initiale Therapie mit Sacubitril/Valsartan ohne vorherige Medikation mit ACE - I oder ARB kann erwogen werden, erhält jedoch nur den Empfehlungsgrad IIb.

### **1.2.1 Wirkmechanismus**

Der Wirkmechanismus von Valsartan/Sacubitril erklärt sich aus der Funktion der einzelnen Bestandteile.

Valsartan ist aus der Wirkstoffklasse der ARB und hemmt den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1-Rezeptor). Angiotensin II (ATII) ist Teil des RAAS, welches ein zentraler neurohumoraler Kompensationsmechanismus der HI ist. Im Rahmen der HI kommt es aufgrund des verminderten HZV bzw. des verminderten Blutdrucks zur verminderten Durchblutung der Niere. Wegen des Blutdruckabfalls wird in der Niere Renin ausgeschüttet, was wiederum über Angiotensinogen und Angiotensin I die Bildung von ATII fördert. ATII führt über den AT1-Rezeptor zu Wirkungen an mehreren Organsystemen, um über eine vermehrte Natrium- und Wasserretention den Blutdruck wieder zu erhöhen. Es bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur in den Blutgefäßen, um den peripheren Widerstand zu erhöhen. Zudem löst es zentral Durstgefühl und Salzappetit aus und führt so zur erhöhten Natrium- und Wasseraufnahme. Zusätzlich bewirkt es im Hypophysenhinterlappen eine Erhöhung der ADH-Sekretion und somit eine erhöhte Wasserretention in den Sammelrohren der Nieren. In den proximalen Tubuli der Nieren führt es direkt zur erhöhten Natrium-Resorption und in der Zona glomerulosa der Nebennieren zur Stimulation der Aldosteronsynthese und dadurch ebenfalls zur Retention von Natrium und zur vermehrten

Ausscheidung von Kalium. Mit Valsartan werden die ATII-Rezeptoren blockiert und somit diese Kompensationsmechanismen der HI gehemmt (33, 34, 35, 36).

Der zweite Wirkstoff Sacubitril ist ein Neprilysin-Inhibitor. Neprilysin ist eine neutrale Endopeptidase und für den Abbau zahlreicher Peptidhormone verantwortlich. Zu den Substraten zählen unter anderem die natriuretischen Peptide, Adrenomedullin, Bradykinin und ATII. Die Inhibition von Neprilysin durch Sacubitril erhöht die Konzentration dieser Substrate, insbesondere der natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP. Diese werden in den myoendokrinen Zellen der Vorhofwand des Herzens gebildet und unter Zunahme der Wandspannung freigesetzt. Sie bewirken eine Relaxation der glatten Muskulatur in den Arteriolen, insbesondere im vas afferens der Nieren und führen über eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate zur erhöhten Wasserausscheidung und Natriuresis. Außerdem hemmen sie die Aldosteronfreisetzung direkt in der Nebennierenrinde und indirekt durch Hemmung der Reninausschüttung. Somit wirken sie als physiologische Gegenspieler zum RAAS. Durch die verlängerte Bioverfügbarkeit unter Neprilysin-Inhibition verstärken sich diese Effekte zur Therapie der HI. Letztlich ist aber bisher nicht abschließend geklärt, ob allein natriuretischen Peptide oder eine Kombination der oben genannten Substrate dafür verantwortlich sind (37).

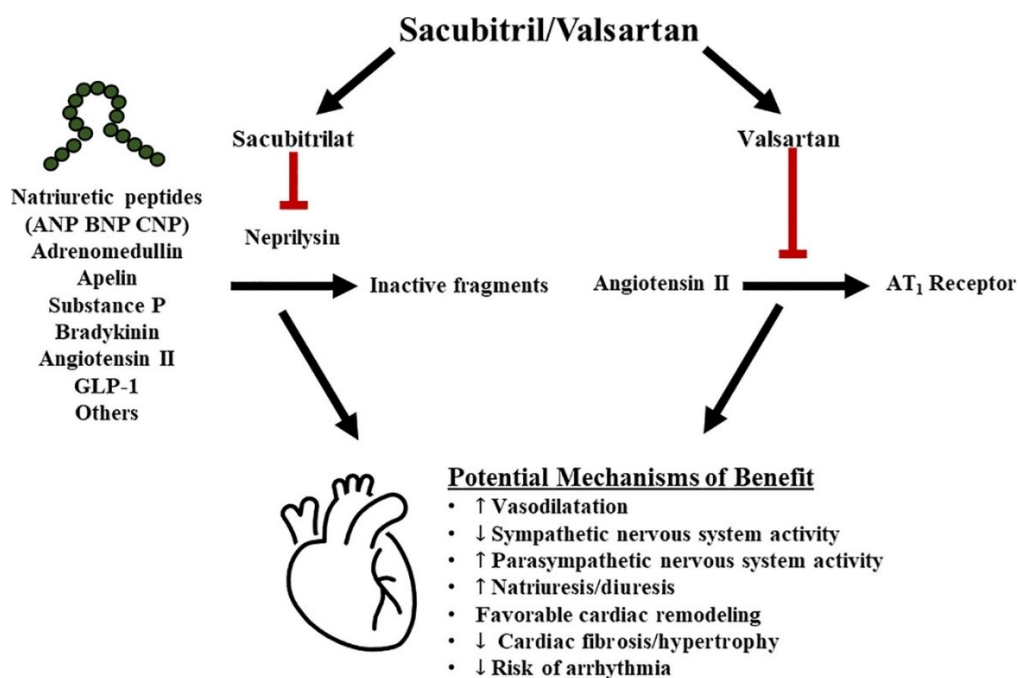


Abbildung 6: potentieller Wirkmechanismus der therapeutischen Effekte von Sacubitril/Valsartan. Rote Linien stehen für Inhibition. GLP-1 = glucagon-like peptide - 1; Quelle der Abbildung: (37)

## 1.2.2 Klinische Studien

Die Zulassungsstudie PARADIGM-HF (17) für das ARNI-Kombinationspräparat wurde 2014 publiziert und verglich Enalapril mit dem Studienpräparat Valsartan/Sacubitril bei PatientInnen mit HI und einer EF < 40 % sowie mit Symptomen der NYHA-Klasse II, III oder IV. Insgesamt wurden die Daten von 8442 PatientInnen ausgewertet, der primäre Endpunkt der Studie war kombiniert aus kardiovaskulärem Tod oder erstmaliger Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der HI. Bei signifikantem Benefit des Studienpräparates wurde die Studie vorzeitig beendet. Der kombinierte primäre Endpunkt ereignete sich bei 914 PatientInnen (21,8 %) in der ARNI-Gruppe und bei 1117 PatientInnen (26,5 %) in der Enalapril-Gruppe. Dies entsprach einer HR von 0,80 (95 % - KI 0,73 bis 0,87,  $p < 0,001$ ) für die ARNI-Gruppe. Hinsichtlich der Mortalität waren in der ARNI-Gruppe insgesamt 711 (17,0 %) PatientInnen verstorben, in der Kontroll-Gruppe verstarben 835 ProbandInnen (19,8 %). Dies entsprach einer HR von 0,84 (95 % - KI 0,76 bis 0,93;  $p < 0,001$ ) in Bezug auf die Gesamtmortalität. Der Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ereignete sich bei 558 der PatientInnen (13,3 %) in der ARNI-Gruppe und bei 693 PatientInnen in der Enalapril-Gruppe (16,5 %). Dies entsprach einer HR von 0,80 (95 % - KI 0,71 bis 0,89,  $p < 0,001$ ) bezüglich kardiovaskulärer Mortalität.

Diese Ergebnisse zeigten einen deutlichen Benefit einer Behandlung mittels ARNI, besonders da in der CONSENSUS-Studie Enalapril im Vergleich zu einem Placebo bereits eine Senkung der Mortalität bei PatientInnen mit HFrEF erzielt hatte (38). Auch wies das Kombinationspräparat kein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen auf.

Zusammenfassend war in der Studie bei PatientInnen mit HFrEF das Kombinationspräparat ARNI einer alleinigen ACE-Inhibition mit Enalapril überlegen, da Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt werden konnten.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Diese Diplomarbeit stellt die Auswertung eines PatientInnenkollektivs dar, welches im Rahmen der prospektiven RoC-HF-Studie (Role-of-Comorbidities in Heart Failure, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02922478) erhoben wurde. Insgesamt wurden in diesem Kollektiv 205 PatientInnen mit chronischer HI und einer EF < 50 % rekrutiert, die im Rahmen von geplanten Routineuntersuchungen in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Kardiologie an der Universitätsklinik Graz vorstellig wurden. Nach Erhebung aller relevanten Daten erfolgte die Analyse, ob bei den definierten Endpunkten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und Tod bzw. überlebter plötzlicher Herztod ein signifikanter Unterschied zwischen der Erstlinientherapie mit ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker und der Zweitlinientherapie mit einem ARNI bestand.

### **2.2 Erhebung von Patientendaten**

Begonnen wurde mit der Inklusion am 27. September 2016, die letzte Patientin wurde am 4. Dezember 2018 eingeschlossen. Alle PatientInnen, die sich in diesem Zeitraum in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorstellten, wurden über die Studie informiert, nach ihrer Teilnahmebereitschaft befragt und über den Ablauf in Kenntnis gesetzt. Anschließend wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien geprüft:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• NYHA-Grad II-IV</li> <li>• Chronische HI mit aktueller EF &lt; 50%</li> <li>• Aktuell etablierte Leitlinienkonforme Herzinsuffizienz-Therapie</li> <li>• Dokumentierte Herzinsuffizienz mit EF &lt;40% in der Vergangenheit (HFrEF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungeplante Hospitalisierungen im letzten Monat</li> <li>• Änderung der Herzinsuffizienz-Medikation oder Device Therapie im letzten Monat</li> <li>• Revaskularisation, Klappeneingriff oder eine größere OP in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Akutes Coronar-Syndrom, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in den letzten 3 Monaten</li> <li>• eine akute Erkrankung zum Zeitpunkt der Inklusionsuntersuchung</li> <li>• eine voraussichtliche Lebenserwartung &lt; 1 Jahr außer HFrEF</li> <li>• stattgehabte Organtransplantation</li> <li>• vorliegendes primäres Vitium</li> </ul>

*Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der RoC-HF-Studie; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung*

Nach Inklusion wurden die Daten der PatientInnen mittels eines umfassenden Studienprotokolls standardisiert über zwei Tage ermittelt. Dieses beinhaltete eine ausführliche Anamnese über aktuelle Symptome, Risikofaktoren, Noxenanamnese, familiäre Vorbelastungen, Begleiterkrankungen sowie Krankenhausaufenthalte und kardiovaskuläre Interventionen. Es folgte eine körperliche Untersuchung, die sich besonders auf Auskultation von Herz und Lunge und den arteriellen Pulsstatus sowie weitere klinische Zeichen der HI (siehe 1.1.4 Diagnostik und Symptome) fokussierte. Es folgten ein EKG und eine Pulswellenanalyse sowie funktionelle Tests wie „4-meter Gait Speed“ und „Hand-Grip-Strength-Test“, 24h-Blutdruckmessung, DXA-Scan, Echokardiographie, Blut- und Urinabnahme, standardisierte Fragebögen zur Lebensqualität, Einschränkungen durch die HI und zur körperlichen Aktivität.

## 2.2.1 Medikamenteneinnahme

Die aktuelle Medikation wurde ebenfalls standardisiert im Rahmen der Anamnese mittels Fragebogen erfasst. Dabei wurden der genaue Wirkstoff, die Tagesdosis sowie das Dosierungsschema wie in der folgenden Abbildung beispielhaft dargestellt erhoben:

Seite 11 von 24 Version 3.2 vom 11.10.18


<b>Anamnese</b>		Pat. ID: _____		S-8
<b>R<sub>0</sub>C-HF</b>				
<b>Aktuelle Medikation:</b> (regelmäßige Einnahme)		<b>Wirkstoff</b>	<b>Tagesdosis</b>	<b>Wirkstoff</b>
<b>Kardiovaskuläre Medikamente:</b>		<b>Schema</b>		<b>Schema</b>
ACE - Hemmer	<input type="radio"/> nein <input checked="" type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d		2. _____ : _____ mg/d
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	<input type="radio"/> nein <input checked="" type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d		2. _____ : _____ mg/d
ARNI	<input type="radio"/> nein <input checked="" type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d		2. _____ : _____ mg/d

Abbildung 7: Ausschnitt des Anamnesebogens für die Erfassung der Medikation; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

Anschließend wurden die Daten manuell im Statistikprogramm SPSS in eine vorgefertigte Tabelle eingepflegt und die genannten Parameter ebenfalls miterfasst. Die Art der Einnahme (oral, intravenös, subkutan, per inhalationem, intramuskulär) wurde ebenfalls erfasst.

ACEinhib_yn	ACEinhib_active substance	ACEinhib_trade name	ACEinhib_dosing scheme	ACEinhib_dailydoses	ACEinhib_appl
yes	Ramipril			2.5000	p.o.

Abbildung 8: Medikamentenauflistung in SPSS; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

Wichtig ist jedoch, dass die erfasste Medikamenteneinnahme immer die Medikation bei Inklusion in die Studie ist. Änderungen der Medikation während des Beobachtungszeitraumes sind nicht erfasst worden.

## 2.2.2 Outcome Daten

Zur Auswertung der Outcome Daten wurde eine Excel-Tabelle erstellt. In der Tabelle wurden sowohl das Auftreten definierter kardiovaskulärer Ereignisse und Prozeduren wie u. a. Schlaganfall, ventrikuläre Arrhythmie, Myokardinfarkt, Pulmonalarterienembolie oder Implantation eines Schrittmachers als auch stationäre Aufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen erfasst. Zusätzlich wurde das Versterben von PatientInnen dokumentiert und in kardiale und nicht kardiale Ereignisse unterteilt. Die eigentliche Erhebung der Daten erfolgte manuell im Zeitraum von Februar 2021 bis Juli 2021. Dazu wurde im Krankenhausinformationssystem der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft KAGES anhand von Namen und Geburtsdatum nach den ProbandInnen gesucht, alle

verfügbaren Dokumente und Arztbriefe gesichtet und die laut den Dokumenten aufgetretenen Ereignisse und Hospitalisierungen in der Exceltabelle erfasst. Bei rezidivierend auftretenden Ereignissen wie beispielsweise dem Auslösen eines ICD wurde nur das Datum des Erstereignisses nach Inklusion sowie die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse dokumentiert.

### **2.3 Statistische Datenanalyse**

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 28. Nach Erhebung aller Daten wurden diese in einem SPSS-File zusammengeführt, sodass Auswertungen über alle erhobenen Parameter durchgeführt werden konnten. Zunächst erfolgte die Unterteilung der PatientInnen in zwei Gruppen, aufgeteilt nach der Einnahme eines ARNI bei der Inklusion in die Studie. Deskriptive Parameter wurden in diesen 2 Gruppen bestimmt und nach Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test, visueller Inspektion und graphischer Darstellung mittels Q-Q-Plots in Häufigkeiten bzw. Mittelwert oder Median und Standardabweichung (SD) angegeben. Für NT-proBNP wurde statt der SD der Interquartilsabstand (IQA) angegeben. Für den Gruppenvergleich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen der ARNI- und der No-ARNI-Gruppe zu identifizieren.

Für die Überlebensanalyse wurde eine Cox-Regressionsanalyse (auch Cox Proportional Hazards Survival Analysis) durchgeführt. Dafür wurde zunächst aus den erhobenen Outcomedaten ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Hospitalisierung, überlebtem plötzlichem Herztod und kardiovaskulärem Tod bestimmt. Aus dem Zeitraum zwischen Studieninklusion und Eintreten des kombinierten Endpunktes wurde die Zeit in Monaten berechnet. Wenn der Endpunkt nicht eintrat, wurde die Zeit zwischen Inklusion und Auswertung angegeben. Als Kovariaten für die Cox-Regressionsanalyse wurden Alter, Geschlecht, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), NTproBNP, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), LVEF und die Einnahme eines ACE-I, ARB, Aldosteronantagonisten und ARNI herangezogen. Es erfolgte zusätzlich ein rückwärts laufender schrittweiser Ausschluss von nicht statistisch signifikanten Kovariaten. Da bei insgesamt 15 der 205 ProbandInnen keine Therapie mittels ACE-I, ARB oder ARNI erfolgte, wurde anschließend noch eine zweite Cox-Regressionsanalyse als Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser 15 ProbandInnen durchgeführt.

Eine weitere Überlebensanalyse mit Aufteilung der PatientInnen nach LVEF wurde durchgeführt, um die Effektivität des ARNI getrennt bei reduzierter bzw. mäßig reduzierter

EF zu analysieren. Hierzu wurden die PatientInnen in Rängen nach ihrer LVEF sortiert und die Cox-Regressionsanalyse wiederholt.

### 3 Ergebnisse

In diese Diplomarbeit wurden insgesamt 205 PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Es wurden mehrere erhobene Variablen als Gruppencharakteristika definiert, die den Zustand des Gesamtkollektives wiedergeben sollen. Die ausgewählten Variablen orientierten sich an Tabellen für Gruppencharakteristika aus der PARADIGM-HF-Studie (17) und der PARAGON-HF-Studie (39). Das erste Charakteristikum war das Alter bei Inklusion in die vorliegende Studie. Es folgte der Body Mass Index (BMI), der sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup>) errechnet, Werte zwischen 18,5 und 24,9 werden als normalgewichtig interpretiert, Werte zwischen 25,0 und 29,9 als übergewichtig. Nächster Wert war der systolische Blutdruckwert, dabei wurde der durchschnittliche systolische Blutdruckwert der dritten und vierten Messung im Rahmen der Inklusionsuntersuchung verwendet. Ab einem Wert von über 140 mmHg wird von aHT gesprochen, Werte von unter 90 mmHg gelten als hypoton. Gleiches gilt auch für die angegebene Herzfrequenz, auch hier wurde der durchschnittliche Wert der dritten und vierten Messung der Inklusionsuntersuchung verwendet. Eine Herzfrequenz von 60 bis 100 Schlägen pro Minuten gilt als normwertig. Die LVEF gibt den prozentualen Anteil des Schlagvolumens am linksventrikulären enddiastolischen Volumen in Prozent an und ist somit ein direktes Maß für die linksventrikuläre Funktion des Herzens. Werte zwischen 52 % und 72 % bei Männern und 54 % bis 74 % bei Frauen gelten als normal, während Werte unter 50 % als mittelmäßig reduziert und unter 40 % als stark reduziert gelten (40). Die TAPSE ist die während der Systole zurückgelegte Strecke des lateralen Randes des Trikuspidalklappenringes in Millimetern und korreliert mit der rechtsventrikulären EF. Werte von 24 mm ± 3,5 gelten als normal, Werte < 17mm als pathologisch (40). Die LVEF wurden im Rahmen einer Echokardiographie bei Inklusion im apikalen 4-Kammer-Blick nach Simpson ermittelt, die TAPSE im M-Mode im apikalen 4-Kammer-Blick. Um die Varianz so gering wie möglich zu halten, wurden alle Ultraschalluntersuchungen von insgesamt nur zwei verschiedenen UntersucherInnen nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Die GFR ist ein Parameter für die Nierenfunktion und wurde in der vorliegenden Studie nach der CKD-EPI-Formel berechnet. Die Formel berücksichtigt das Serumkreatinin, das Alter, das Geschlecht und die Hautfarbe und gibt die GFR als Menge in Millilitern pro Minute auf eine angenommene Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup>. Werte über 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gelten als normal, Werte von 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sprechen für eine milde Nierenfunktionsstörung (KDOQI-Stadium G2), Werte von < 60

ml/min $1,73\text{ m}^2$  für eine mittel- bis hochgradige Funktionsstörung. NT-proBNP spaltet sich bei der Sekretion von proBNP als inaktiver Teil des Proteins ab (41). Es wird als laborchemischer Parameter für die HI (siehe 1.1.4 Diagnostik und Symptome) verwendet, Werte von  $\geq 125\text{ pg/ml}$  gelten als pathologisch. Kalium ist ein Elektrolyt im menschlichen Organismus und wird auch von den neurohumoralen Kompensationsmechanismen und auch den medikamentösen Therapien beeinflusst. Normwert im Serum ist  $3,5\text{ mmol/l}$  bis  $5,0\text{ mmol/l}$ . Diese drei Laborwerte wurden bei einer Blutabnahme bei Inklusion in die Studie ermittelt.

Die Variablen für die Gruppencharakteristika wurden auf ihre Normalverteilung geprüft.

Bis auf TAPSE und GFR zeigten sich diese im Shapiro-Wilk-Test als nicht normalverteilt.

<b>Tests auf Normalverteilung</b>			
		Shapiro-Wilk	
Alter	.971	205	.000
BMI	.961	205	.000
systolischer Blutdruck	.934	200	.000
Herzfrequenz	.978	199	.003
LVEF (nach Simpson)	.971	205	.000
TAPSE	.990	205	<b>.158</b>
GFR (nachCKDEPI)	.992	199	<b>.339</b>
NT-proBNP	.530	205	.000
Kalium	.980	205	.005

Abbildung 9: Test auf Normalverteilung der Gruppencharakteristika mittels Shapiro-Wilk-Test

Aufgrund der Einnahme eines ARNI wurde diese Kohorte in zwei Untergruppen eingeteilt: eine ARNI-Gruppe (n = 146) und eine No-ARNI-Gruppe (n = 59). Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich teilweise signifikant in Bezug auf verschiedene Gruppencharakteristika, welche im Folgenden aufgeführt sind:

Das mittlere Alter der Studienpopulation war nahezu identisch ( $66,2 \pm 10,5$  Jahre in der No-ARNI-Gruppe vs.  $66,6 \pm 9,2$  Jahre in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,645$ ).

Der Anteil an weiblichen Patienten in der Kohorte war insgesamt deutlich geringer als der Anteil an männlichen Patienten (22 % vs. 78 %). Zwischen den zwei Gruppen bestand in der Geschlechterverteilung jedoch kein signifikanter Unterschied (24,0 % in der No-ARNI-Gruppe vs. 16,9 % in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,273$ ).

Der BMI war in beiden Gruppen über dem Grenzwert für Normalgewicht, unterscheidet sich aber nur wenig ( $28,4\text{ kg/m}^2 \pm 5,0$  in der No-ARNI-Gruppe vs.  $27,2\text{ kg/m}^2 \pm 5,8$  in der ARNI-Grupp,  $p = 0,106$ ).

Der systolische Blutdruck wies einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf (124,3 mmHg  $\pm$  19,5 in der No-ARNI-Gruppe vs. 112,0 mmHg  $\pm$  18,3 in der ARNI-Gruppe,  $p < 0,001$ ).

Die Werte für die Herzfrequenz unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (64,3 Schläge/Minute  $\pm$  12,3 in der No-ARNI-Gruppe vs. 64,5 Schläge/Minute  $\pm$  10,4 in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,456$ ).

Für die Schwere der Symptomlast nach NYHA und die verschiedenen Ätiologien wurden keine Gruppenvergleiche durchgeführt. Hier wurden lediglich die Häufigkeiten innerhalb der Gruppe angegeben. Rein numerisch war in beiden Gruppen der Anteil an PatientInnen mit NYHA II am größten (68,5 % in der No-ARNI-Gruppe vs. 64,4 % in der ARNI-Gruppe), der Anteil an PatientInnen mit NYHA III war in der No-ARNI-Gruppe etwas höher als in der ARNI-Gruppe (17,8 % vs. 11,9 %).

In der No-ARNI-Gruppe präsentierten sich signifikant bessere Werte der LVEF (39,0 %  $\pm$  8,8 vs. 32,0 %  $\pm$  8,4 in der ARNI-Gruppe,  $p < 0,001$ ). Auch hinsichtlich der TAPSE als Marker für die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (42) zeigten sich signifikant bessere Werte in der No-ARNI-Gruppe (19,9 mm  $\pm$  4,7 vs. 18,5 mm  $\pm$  4,7 in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,024$ ).

Die GFR als Nierenfunktionsparameter zeigte sich zwar rein numerisch etwas höher in der No-ARNI-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (65,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>  $\pm$  22,4 vs. 62,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>  $\pm$  23,8 in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,438$ ).

Die Werte des NTproBNP unterschieden sich signifikant (778,0 pg/ml, IQA 304 – 1921 in der No-ARNI-Gruppe vs. 1272,0 pg/ml, IQA 506 – 2663 in der ARNI-Gruppe,  $p = 0,028$ ), in beiden Gruppen zeigten sich im Boxplot-Diagramm extreme Ausreißer nach oben.

Charakteristikum	No-ARNI (n=146)	ARNI (n=59)	p-Wert
Alter - Jahre	66,2 ± 10,5	66,6 ± 9,2	0,645
Weibliches Geschlecht	35 (24,0 %)	10 (16,9 %)	0,273
BMI – kg/m <sup>2</sup>	28,6 ± 4,9	27,1 ± 5,7	0,106
Systolischer Blutdruck – mmHg	123,0 ± 19,6	112,0 ± 18,3	<b>&lt;0,001</b>
Fehlende Daten	3	2	
Herzfrequenz - Schläge/Min	64,3 ± 12,5	64,5 ± 10,4	0,456
Fehlende Daten	4	2	
NYHA-Klasse			
NYHA II	100 (68,5 %)	38 (64,4 %)	
NYHA II-III	19 (13,0 %)	13 (22,0 %)	
NYHA III	26 (17,8 %)	7 (11,9 %)	
NYHA IV	1 (0,7 %)	1 (1,7 %)	
Ätiologie			
Ischämisch	65 (44,5 %)	21 (35,6 %)	
LVEF - %	39,0 ± 8,8	32,0 ± 8,4	<b>&lt;0,001</b>
TAPSE - mm	19,9 ± 4,7	18,5 ± 4,7	<b>0,024</b>
GFR (CKD-EPI) – ml/min/1,73m <sup>2</sup>	65,2 ± 22,4	62,3 ± 23,8	0,438
Fehlende Daten	6		
NTproBNP – pg/ml	778 (304 – 1921)	1272 (506 – 2663)	<b>0,028</b>
Kalium – mmol/l	4,40 ± 0,4	4,4 ± 0,4	0,307

Tabelle 2: Gruppencharakteristika bei Inklusion in die Studie im Vergleich; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung

Die mediane Beobachtungszeit zwischen Inklusion und Zeitpunkt der Auswertung betrug 44,1 Monate ± 12,5. In der No-ARNI-Gruppe trat der kombinierte Endpunkt aus überlebtem plötzlichem Herztod, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und ungeplanter Hospitalisierung wegen kardiovaskulären Ereignissen bei 51 von 146 (34,9 %) PatientInnen ein, in der ARNI-Gruppe bei 18 von 59 (30,5 %) PatientInnen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,545) zwischen den beiden Gruppen.

Outcome	No-ARNI (n=146)	ARNI (n=59)	p-Wert
<b>Primärer kombinierter Endpunkt – Anzahl (%)</b>	51 (34,9 %)	18 (30,5 %)	0,545
überlebter plötzlicher Herztod	2 (1,4 %)	2 (3,4 %)	0,345
Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen	9 (6,2 %)	5 (8,5 %)	0,554
ungeplante Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	50 (34,2 %)	18 (30,5 %)	0,759

Tabelle 3: Primäres Outcome; Quelle der Tabelle: Eigene Darstellung

In der durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die ARNI-Gruppe nachgewiesen werden. Nach Ausschluss nicht relevanter Variablen zeigte sich für die Einnahme eines ARNI eine HR von 0,533 (95 % - KI 0,294 - 0,969; p = 0,039). Weitere signifikante Prädiktoren waren die LVEF, die TAPSE, die GFR sowie der NTproBNP-Spiegel.

		Variablen in der Gleichung						95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 6	LVEF	-.027	.014	3.675	1	.055	.973	.946	1.001
	TAPSE	-.090	.028	10.214	1	.001	.914	.865	.966
	GFR (nach CKDEPI)	-.012	.006	3.885	1	.049	.988	.976	1.000
	NTproBNP	.000	.000	5.706	1	.017	1.000	1.000	1.000
	Einnahme eines ARNI	-.628	.305	4.256	1	<b>.039</b>	<b>.533</b>	<b>.294</b>	<b>.969</b>

Abbildung 10: Hazard Ratio aus der Cox-Regressionsanalyse; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

Der Überlebensvorteil für die Einnahme eines ARNI bestätigte sich auch grafisch (siehe Abbildung 11).

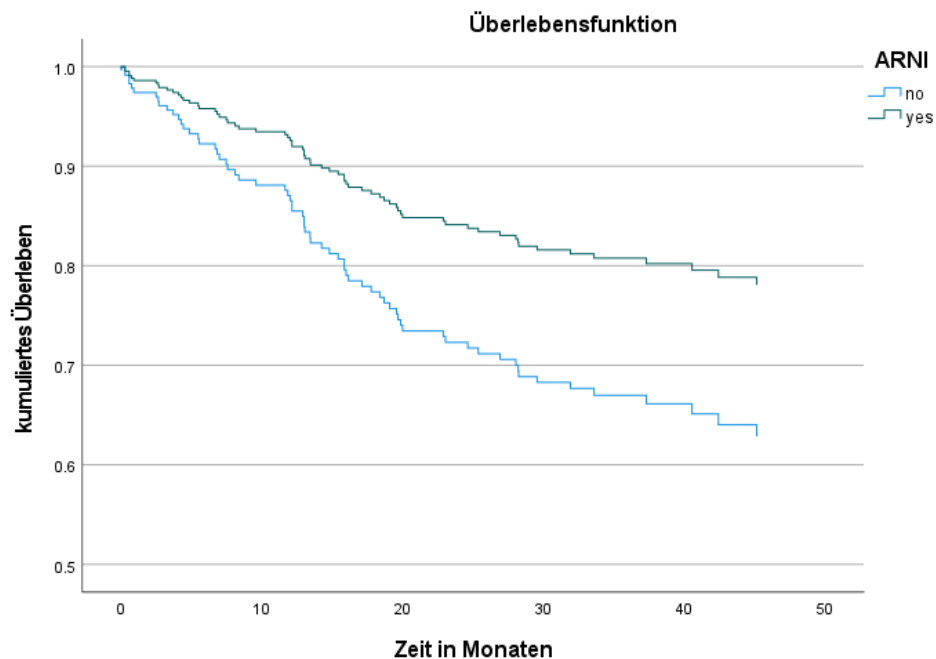


Abbildung 11: Überlebensfunktion für ARNI-Einnahme. Es wurde das kumulierte Überleben über die Zeit in Monaten dargestellt; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

In der Sensitivitätsanalyse, in welcher PatientInnen ohne Einnahme eines ACE-I/ARB/ARNI ausgeschlossen wurden (n= 15) und nach dem gleichen Rechenmodell (siehe 2.3 Statistische Datenanalyse) durchgeführt wurde, ergab sich eine HR von 0,503 (95 % - KI 0,271-0,932; p = 0,029).

		Variablen in der Gleichung					95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 6	LVEF	-.026	.015	3.231	1	.072	.974	.946	1.002
	TAPSE	-.080	.029	7.775	1	.005	.923	.872	.976
	GFR (nach CKDEPI)	-.015	.007	4.774	1	.029	.985	.973	.998
	NTproBNP	.000	.000	7.048	1	.008	1.000	1.000	1.000
	Einnahme eines ARNI	-.688	.315	4.768	1	<b>.029</b>	<b>.503</b>	<b>.271</b>	<b>.932</b>

Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse (n=190); Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

Die folgenden Ergebnisse zeigen eine Subanalyse mit Aufteilung der PatientInnen nach ihrer LVEF in zwei Perzentil-Gruppen entlang des Medians der Gesamtkohorte von 36 %. In der ersten Gruppe (n = 102, siehe Abbildung 13) lag der Median der LVEF bei 30 ± 5,6, in der zweiten Gruppe (n = 103, siehe Abbildung 14) betrug der Median 43 ± 4,0. Insbesondere bei einer reduzierten EF zeigte sich deutlich der Benefit der Therapie mit einem ARNI, während bei leicht erhaltener EF der Überlebensvorteil nur marginal war.

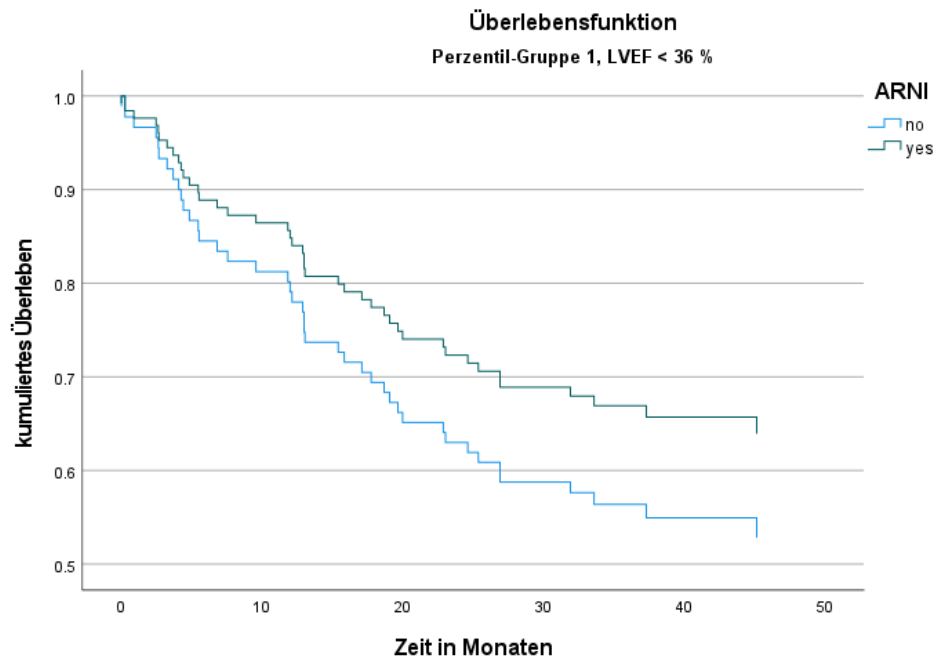


Abbildung 13: Überlebensvergleich in Abhängigkeit der LVEF. Gruppe 1 mit LVEF < 36 %, es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil bei ARNI-Einnahme; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

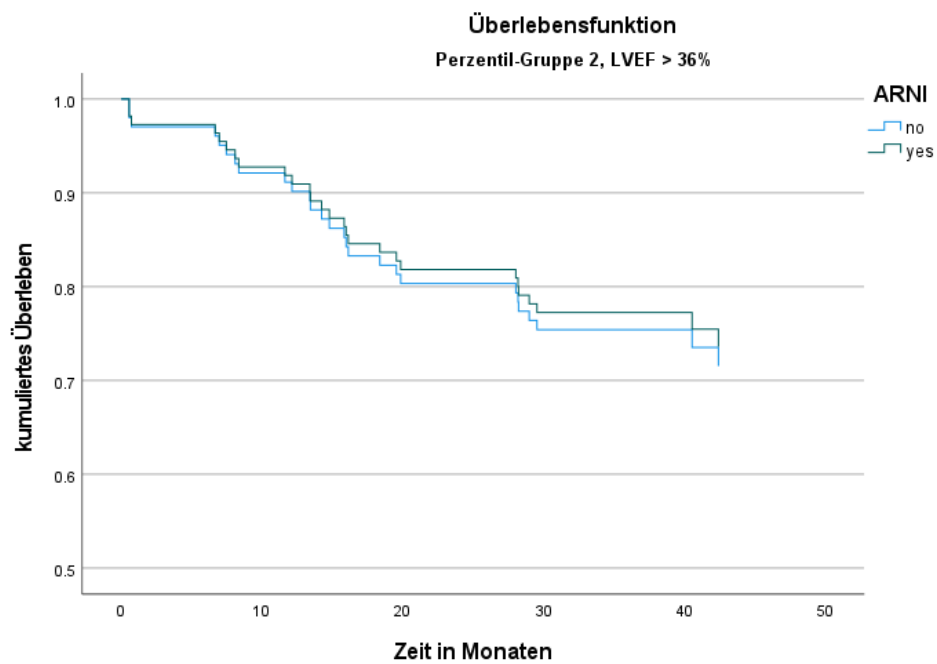


Abbildung 14: Überlebensvergleich in Abhängigkeit der LVEF. Gruppe 2 mit LVEF über 36 %, es zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen ARNI- und No-ARNI-Gruppe; Quelle der Abbildung: Eigene Darstellung

## 4 Diskussion

In dieser Studie über PatientInnen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion zeigte sich in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse eine signifikant niedrigere HR von 0,503 (95 % - KI 0,271 - 0,932;  $p = 0,029$ ) bei Einnahme eines ARNI für den kombinierten Endpunkt aus überlebtem plötzlichem Herztod, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und ungeplanter Hospitalisierung wegen kardiovaskulären Ereignissen. Im univariaten Gruppenvergleich zwischen No-ARNI- und ARNI-Gruppe konnte hinsichtlich des primären Endpunktes kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Wurden aber Kofaktoren wie der systolische Blutdruck, TAPSE, LVEF und NT-proBNP in der Analyse berücksichtigt, welche in der ARNI-Gruppe signifikant schlechter waren, konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Einnahme eines ARNI nachgewiesen werden. Wie in der PARADIGM-HF-Studie (17) und auch in der Leitlinie der ESC (2) beschrieben, neigen PatientInnen unter ARNI-Therapie zu Hypotonie, weshalb der niedrigere Blutdruck in der ARNI-Gruppe ( $112,0 \text{ mmHg} \pm 18,3$  vs.  $124,3 \text{ mmHg} \pm 19,5$ ,  $p < 0,001$ ) einerseits als Nebenwirkung der Therapie verstanden werden kann, andererseits möglicherweise auch Ausdruck einer fortgeschritteneren HI war. Hinsichtlich LVEF ( $39,0 \% \pm 8,8$  vs.  $32,0 \% \pm 8,4$ ,  $p < 0,001$ ) und TAPSE ( $19,9 \text{ mm} \pm 4,7$  vs.  $18,5 \text{ mm} \pm 4,7$ ,  $p = 0,024$ ) als Parameter für die rechts- bzw. linksventrikuläre Pumpfunktion schnitten die PatientInnen in der ARNI-Gruppe signifikant schlechter ab. Diese Unterschiede verdeutlichten den schlechteren Zustand der PatientInnen, der möglicherweise auch der Grund für die ARNI-Therapie war, die laut ESC (2) auch während des Rekrutierungszeitraums nur als Ersatz für ACE-I und ARB bei weiterhin symptomatischen PatientInnen trotz OMT empfohlen war. Ein weiterer Unterschied zwischen den zwei Gruppen lag im NT-proBNP-Spiegel. Mehrere Studien (43, 44) konnten nachweisen, dass unter Therapie mit ARNI die NT-proBNP-Spiegel im Blut deutlich absinken und der Effekt größer ist als bei Therapie mit einem ACE-I. Die deutlich höheren NT-proBNP-Spiegel trotz ARNI-Therapie deuteten ebenfalls darauf hin, dass der Schweregrad der HI in der ARNI-Gruppe höher ist als in der No-ARNI-Gruppe.

Zum aktuellen Zeitpunkt lag nur die PARADIGM-HF-Studie (17) als einzige randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über den Nutzen von ARNI vs. Enalapril bei chronischer HFrEF vor, welche einen klaren Vorteil für die ARNI-Therapie nachweisen konnte. Durch die starke Vorselektion der PatientInnen stellte sich die Frage nach der Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis mit wenig vorselektierten PatientInnen, wozu nur wenige Studien vorlagen. Einzelne Studien aus Taiwan (45), Thailand (46) und der Türkei (47)

zeigten, dass sich die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie auch in die reale Welt übertragen lassen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, mögliche Zusammenhänge zwischen einer Therapie mit einem ARNI und einem besseren primären Outcome in einer nur wenig vorselektierten Kohorte aus unserer Ambulanz für HI zu untersuchen.

Im Vergleich zum hochselektierten PatientInnenkollektiv aus der PARADIGM-Studie gab es zahlreiche Unterschiede zur vorliegenden Kohorte, die sich bereits bei der reinen Betrachtung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien zeigten. Während bei PARADIGM eine LVEF von unter 40 % vorliegen musste, die im Verlauf sogar noch auf unter 35 % korrigiert wurde, lag im Rahmen der vorliegenden Studie der Grenzwert bei einer aktuellen LVEF unter 50 % bei in der Vorgeschichte dokumentierter LVEF < 40%. Neben einem Alter von über 18 Jahren, einer vorliegenden NYHA-Klasse von II-IV sowie einer aktuell leitliniengerechten Therapie für die HI gab es keine weiteren Einschlusskriterien bei der RoC-HF-Studie, bei PARADIGM war zusätzlich noch ein erhöhter BNP-/NT-proBNP-Spiegel erforderlich. Ausschlusskriterien für die RoC-HF-Studie (siehe 2.2 Erhebung von Patientendaten) bezogen sich insbesondere auf akute Ereignisse in den letzten Monaten wie Operationen, kardiovaskuläre Ereignisse oder Änderungen der Medikation. Hingegen wurden bei der PARADIGM-Studie PatientInnen mit Hypotension (RRsys < 100 mmHg bei der Voruntersuchung bzw. < 95 mmHg bei Randomisierung) einer GFR von < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder einer Verschlechterung ihrer Nierenfunktion um 25 % zwischen Voruntersuchung und Randomisierung und auch PatientInnen mit einem Serumkalium von mehr als 5,2 mmol/l bei der Voruntersuchung bzw. mehr als 5,4 mmol/l bei Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen. Zudem durften auch keine intolerablen Nebenwirkungen oder Angioödeme bei der bisherigen Therapie mit ACE-I oder ARB aufgetreten sein. Die PARADIGM-HF-Studie wies somit strengere Kriterien zur Vorselektion auf, während bei der vorliegenden Studie alle PatientInnen mit dokumentierter HFREF, aktueller LVEF < 50 % und ohne rezente Akutereignisse inkludiert wurden. Dies spiegelte sich auch in den Gruppencharakteristika wider. Das Kollektiv der PARADIGM-Studie war ca. 64 Jahre alt mit einem Frauenanteil von ca. 22 % und einem BMI von etwa 28 kg/m<sup>2</sup>, vergleichend dazu war das Alter durchschnittlich etwas höher mit mehr als 66 Jahre bei einem insgesamt vergleichbaren Frauenanteil von ebenfalls ca. 22 % und einem BMI von ca. 28 kg/m<sup>2</sup>. Der RRsys war mit der No-ARNI-Gruppe vergleichbar, die PatientInnen unter ARNI-Therapie wiesen jedoch einen um etwa 10mmHg niedrigeren RRsys auf. Die Herzfrequenz war in der RoC-HF-Studie in beiden Gruppen um ca. 8 Schläge/Minute niedriger. Bei der Schwere der

HI angegeben durch die NYHA-Klasse wurden unterschiedliche Stufen definiert. In der RoC-HF-Studie gab es noch eine Zwischenstufe mit NYHA-Klasse II-III, weshalb ein Vergleich an dieser Stelle nur bedingt aussagekräftig war. In beiden Studien befanden sich zwei Drittel der PatientInnen in der NYHA-Klasse II und der Rest in NYHA-Klasse III mit nur einem sehr geringen Anteil von nur ca. 1 % in Klasse IV. Der Anteil an ProbandInnen mit ischämischer Ätiologie der HI war in der PARADIGM-Studie deutlich höher mit ca. 60 % im Gegensatz zu einem Anteil von etwa 40 % in der vorliegenden Studie. Aufgrund der definierten Einschlusskriterien war die LVEF im Median bei 30 %, vergleichend dazu wies die No-ARNI-Gruppe eine LVEF von 39 % auf, die ARNI-Gruppe 32 %. Die PARADIGM-Studie gab einen Kreatininwert von 1,13 mg/dl im Serum an, was einer GFR nach CKD-EPI von 68,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> entspricht (Berechnungsgrundlagen: Alter 64 Jahre, männliches Geschlecht, nicht-schwarze Hautfarbe, normiert auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und somit etwas höher als die GFR der vorliegenden Kohorte war. Große Unterschiede waren bei den NT-proBNP-Spiegeln erkennbar. In der PARADIGM-Studie waren die Werte im Median bei ca. 1600 pg/ml, in der No-ARNI-Gruppe hingegen nur bei 778 pg/ml bzw. bei 1272 pg/ml in der ARNI-Gruppe. Werte für das Kalium im Serum waren nicht angegeben, PatientInnen mit Hyperkaliämie wurden aber aus der PARADIGM-Studie ausgeschlossen. Insgesamt zeigten sich hier doch klare Unterschiede zwischen einer hochselektierten Studienkohorte und einer unselektierten Kohorte aus der klinischen Routine, insbesondere hinsichtlich der LVEF, den Vitalparametern und dem NT-proBNP. Trotzdem indizierten die Daten aus unserer Studie ebenfalls, dass die Therapie mit einem ARNI einen Überlebensvorteil bringt.

Die Verwendung eines ARNI bei PatientInnen mit akuten Dekompensationen bei bekannter HFrEF im Vergleich zu Enalapril wurde u. a. in der PIONEER-HF-Studie (48) an 440 PatientInnen untersucht. Primärer Endpunkt war die Reduktion des NT-proBNP-Spiegels innerhalb von acht Wochen nach dem Indexereignis. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Benefit für die Therapie mit Valsartan/Sacubitril im Vergleich zu Enalapril, ohne dass eine höhere Rate an Nebenwirkungen wie Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Hypotonie oder Angioödeme auftraten. Die TRANSITION-Studie (49) untersuchte den Zeitpunkt des Beginns einer Therapie mit einem ARNI bei akuten Dekompensationen einer HFrEF bei 982 PatientInnen. Hier wurde zwischen einer Gruppe, die bereits im Krankenhaus einen ARNI erhalten hatte, und einer Gruppe, die erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von zwei Wochen einen ARNI erhalten hatte, unterschieden. Beide Gruppen erhielten zusätzlich die OMT vor Beginn der ARNI-Therapie.

Primärer Endpunkt war die Senkung des NT-proBNP-Spiegels bei Entlassung, nach vier und nach zehn Wochen. Hier konnte für den ARNI eine signifikant höhere Reduktion des NT-proBNP bei Entlassung nachgewiesen werden, nach vier und zehn Wochen egalisierte sich dieser initiale Vorteil jedoch durch die eintretende Wirkung des ARNI. Im Einklang mit der PIONEER-HF-Studie (48) und der PARADIGM-HF-Studie (17) war die Senkung des NT-proBNP-Spiegels ein Prädiktor für das klinische Outcome der PatientInnen und eine anhaltende Senkung des NT-proBNP mit einer besseren Prognose assoziiert.

Insgesamt zeigte sich in der in dieser Studie untersuchten Kohorte ein Ungleichgewicht zwischen der Zahl der PatientInnen unter ARNI-Therapie (n = 59) im Vergleich zu No-ARNI-Gruppe (n = 146). Die Rekrutierung der PatientInnen in die vorliegende Studie war noch vor Erscheinen der aktuellen ESC-Leitlinie im Jahr 2021 beendet, woraus sich möglicherweise der Unterschied in der Gruppengröße erklären lässt. Deshalb wird an dieser Stelle nochmals der Stellenwert der ARNI-Therapie in den aktuellen Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2021 und der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2022 diskutiert. In der Leitlinie der ESC (2) wurde der ARNI klar als Ersatz für ein ACE-I bzw. ARB für HFrEF-PatientInnen empfohlen, die trotz OMT noch symptomatisch bleiben. Daraus ließe sich ableiten, dass eine etablierte Therapie mit ACE-I oder ARB nicht umgestellt werden soll, wenn eine ausreichende Symptomkontrolle erzielt werden kann. Der Beginn einer ARNI-Therapie im Krankenhaus für PatientInnen, die bisher weder ACE-I/ARB noch einen ARNI erhalten haben, kann als Klasse IIb-Empfehlung erwogen werden. Die amerikanische Leitlinie der AHA (3) gab deutlich stärkere Empfehlungen heraus. Sie beschrieb eine Klasse I-Empfehlung zur Verwendung eines ARNI bei PatientInnen mit HFrEF in NYHA-Klasse II und III sowie den Wechsel auf ein ARNI für alle PatientInnen unter ACE-I- oder ARB-Therapie, wenn diese gut toleriert wurde. Bei PatientInnen mit akuter HF wurde der Beginn einer ARNI-Therapie vor Entlassung empfohlen. Hieraus ließe sich ableiten, dass die Etablierung einer ARNI-Therapie für alle PatientInnen mit HFrEF angestrebt werden sollte, sowohl bei neu aufgetretener HFrEF als auch bei chronischer HFrEF mit bestehender RAAS-Inhibition mittels ACE-I oder ARB. Diese Empfehlungen waren somit deutlich stärker auf den ARNI ausgerichtet als das Pendant der europäischen Leitlinie.

Die PARAGON-HF-Studie (47) untersuchte den Effekt von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu einer Monotherapie mit Valsartan bei fast 5000 PatientInnen mit LVEF  $\geq$  45 % hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierungen aufgrund von Herzversagen und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse. Hierbei konnte jedoch kein Vorteil einer Therapie mit einem ARNI in Bezug auf den primären Endpunkt nachgewiesen

werden. In einer kombinierten Metaanalyse von PARADIGM-HF- und PARAGON-HF-PatientInnen wurde der Behandlungseffekt von Sacubitril/Valsartan über das gesamte LVEF-Spektrum veranschaulicht (50). Hier zeigte sich, dass der größte Benefit bei HFrEF bzw. einem LVEF-Spektrum von 22,5 % bis 42,5 % auftritt. In der durchgeführten Subanalyse unserer Studiendaten konnte aufgezeigt werden, dass die Therapie mit einem ARNI bei Patienten mit LVEF von über 36 % keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnte. Der in unserer Studie nachgewiesene positive Effekt des ARNI zeigte sich nur in der Gruppe mit LVEF unter 36 %. Ähnlich wie die Ergebnisse der gepoolten Metaanalyse der PARAGON-HF-Studie und der PARADIGM-HF-Studie deutete unsere Studie auch darauf hin, dass insbesondere PatientInnen mit einer reduzierten LVEF den größten Benefit einer Therapie mit einem ARNI erfahren.

Einige Limitationen müssen jedoch bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Für diese Studie wurde nur eine kleine Kohorte aus 205 PatientInnen rekrutiert, wodurch die statistische Aussagekraft der Studienergebnisse verringert wurde. Trotz der geringen Größe der Kohorte trat der primäre Endpunkt aus überlebtem plötzlichem Herztod, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und ungeplante Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt 69-mal ein und damit bei etwa einem Drittel (33,65 %) der PatientInnen. Die wichtigste Limitation war die Durchführung als Assoziationsstudie, die keinen Rückschluss auf tatsächliche Kausalitäten zulässt, sondern nur statistische Zusammenhänge beschreiben kann. Die Einteilung in ARNI- und No-ARNI-Gruppe erfolgte anhand der Einnahme der Medikamente bei Inklusion in die Studie. Die Inklusion lag durchschnittlich über 44 Monate vor der Auswertung der Daten. In diesem Zeitraum erfolgte Änderungen der oralen Medikation, die durchaus zu erwarten wären, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Es war zu erwarten, dass die Zahl der PatientInnen, die initial noch kein ARNI eingenommen haben, zugenommen hatte und somit in der No-ARNI-Gruppe möglicherweise einige PatientInnen zum Zeitpunkt der Auswertung bereits eine Therapie mit einem ARNI erhalten hatten. Die Zahl der PatientInnen in der ARNI-Gruppe, die zum Zeitpunkt der Auswertung keinen ARNI mehr eingenommen hatten, war wahrscheinlich eher gering, da üblicherweise eine Deeskalation auf einen ACE-I oder ARB nur bei Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen durchgeführt werden würde.

Zusammenfassend deuten unsere Studienergebnisse an, dass PatientInnen mit HFrEF, welche ein ARNI als Herzinsuffizienz-Therapie erhalten, eine bessere Prognose haben als PatientInnen, die stattdessen nur mit einem ACE-I oder ARB versorgt werden. Dies spiegelt

die Ergebnisse der aktuellen Studienlage zur Therapie mit Valsartan/Sacubitril wider. Ebenso deuten unsere Ergebnisse an, dass PatientInnen eher von einem ARNI profitieren, wenn die LVEF unter 36 % ist, und ist somit ebenso konsistent mit der aktuellen Studienlage. Weitere Studien zu diesem Thema können weiterhelfen, die aktuellen Empfehlungen in den europäischen Leitlinien für die Therapie mit einem ARNI zu bestärken und den amerikanischen Leitlinien anzugleichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387-413.
2. 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.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
4. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
5. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz– bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht. 2018.
6. Herold G. *Innere Medizin*. Koeln: Gerd Herold; 2019.
7. Hubert E. Blum DM-W. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2020.
8. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020;11(1):263-76.
9. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
10. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment*. 2009;13(32).

11. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Bmj*. 2015;350:h910.
12. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol*. 2008;101(3a):25-8.
13. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
14. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, Barton P, Deeks J, et al. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2017;67(655):e94-e102.
15. Marwick TH. The Role of Echocardiography in Heart Failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(Supplement 4):31S-8S.
16. 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.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai A. S., Gong J., Lefkowitz M. P., Rizkala A. R., ... & Zile M. R. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014:993-1004.
18. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
20. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.

23. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82(2):149-58.
24. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
25. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
26. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93.
27. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57.
28. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52.
29. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
30. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8.
31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
32. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
33. Pape H KA, Silbernagl S. *Physiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2019.

34. Kurtz A, Wagner C. Hormone als Regulatoren. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 4., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
35. Silbernagl S LF. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2018.
36. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):663-70.
37. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):800-10.
38. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(2):60A-6A.
39. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
41. Nishikimi T, Nakagawa Y. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited-Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Era? *Biology (Basel)*. 2022;11(7).
42. Vizzardi E, Bonadei I, Sciatti E, Pezzali N, Farina D, D'Aloia A, et al. Quantitative analysis of right ventricular (RV) function with echocardiography in chronic heart failure with no or mild RV dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med*. 2015;34(2):247-55.
43. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
44. Vasquez N, Carter S, Grodin JL. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors and the Natriuretic Peptide Axis. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(3):67-76.

45. Hsiao FC, Wang CL, Chang PC, Lu YY, Huang CY, Chu PH. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Real-World Experience From Taiwan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(2):152-7.
46. Rattanaivanon W, Sotananusak T, Yamaae F, Chandrsawang A, Kaewkan P, Nathisuwan S, et al. Real-world experience of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) usage in Thailand: a single-center, retrospective analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):324.
47. Ekici B, Yaman M, Küçük M, Dereli S, Yenerçay M, Yiğit Z, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for patients with heart failure and reduced ejection fraction: Real-world experience from Turkey (ARNi-TR). *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(5):357-67.
48. Velazquez EJ, Morrow DA, Devore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(6):539-48.
49. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noè A, Schwende H, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):822-33.
50. Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation.* 2020;141(5):352-61.