

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**sST2 als Biomarker bei chronischer  
Herzinsuffizienz mit erhaltener  
Ejektionsfraktion  
– Ergebnisse der Aldo-DHF-Studie –**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lilian Eleonore Yuen-Ling Tögemann

aus

Hamburg

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Brück

Referent/in: Prof. Dr. med. Frank Edelmann

Ko-Referent/in: PD Dr. med. Steffen Unkel

Datum der mündlichen Prüfung: 10.08.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „sST2 als Biomarker bei chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion – Ergebnisse der Aldo-DHF-Studie –“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hamburg, den ..... ..

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Glossar.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Herzinsuffizienz und HFpEF .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition, Ätiologie, Klinik .....	1
1.1.2 Klassifikationen.....	1
1.1.3 Epidemiologie, Ätiologie, ökonomische Last und Komorbiditäten.....	4
1.1.4 Pathophysiologie.....	6
1.1.5 Diagnostik... ..	9
1.1.6 Therapie der HFpEF.....	11
<b>1.2 sST2 als Biomarker bei HFpEF .....</b>	<b>13</b>
1.2.1 sST2: Pathophysiologie, Funktion und Assoziation mit Erkrankungen.....	13
1.2.2 Rolle der Biomarker bei Herzinsuffizienz .....	14
<b>1.3 Zielsetzung und Fragestellung.....</b>	<b>16</b>
<b>2 Patientenkollektiv und Methoden .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....</b>	<b>18</b>
2.1.1 Rekrutierung und Einschluss der Patienten in Aldo-DHF .....	19
2.1.2 Ablauf der Studie .....	20
<b>2.2 Medikation.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3 Untersuchungen der Studienvisiten .....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	23
2.3.2 6-Minuten-Gehtest .....	23
2.3.3 Spiroergometrie.....	24
2.3.4 Laborparameter.....	25
2.3.5 Echokardiographie .....	26
2.3.6 Lebenszufriedenheit .....	28
<b>2.4 Statistische Auswertungen .....</b>	<b>28</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Größe des Patientenkollektivs und ermittelter sST2-Werte .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Deskription des Patientenkollektivs und sST2 zur <i>Baseline</i>-Untersuchung .....</b>	<b>32</b>
3.2.1 Klinische Parameter des Patientenkollektivs.....	32
3.2.2 Herzinsuffizienz: Klassifikation und Symptome .....	32
3.2.3 Körperliche Belastbarkeit .....	33

3.2.4	Assoziierte Diagnosen und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz.....	34
3.2.5	Bestehende Medikation.....	35
3.2.6	Labordiagnostik.....	36
3.2.7	Echokardiographische Parameter .....	36
3.2.8	Lebensqualität.....	37
<b>3.3</b>	<b>Hospitalisierungs- und Todesinformationen.....</b>	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Korrelation des Geschlechts und anderer <i>Baseline</i>-Parameter und ihre Assoziationen auf sST2 der <i>Baseline</i>-Untersuchung .....</b>	<b>43</b>
<b>3.5</b>	<b>Vergleich der sST2-Werte im Jahresverlauf.....</b>	<b>46</b>
<b>3.6</b>	<b>Uni- und Multivariate Analyse des sST2-Wertes im Zusammen-hang mit der Zeit, Kovariablen und Endpunktinformationen.....</b>	<b>47</b>
3.6.1	Einfluss von Zeit, Geschlecht, Therapie-Gruppe und Alter auf den sST2-Wert .....	47
3.6.2	Einfluss und Zusammenhang von Zeit, Geschlecht, Harnsäure, LVEF, LAVI, E/e' und <i>Peak</i> VO <sub>2</sub> auf den sST2-Wert .....	47
3.6.3	Einfluss und Zusammenhang von Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe auf die Endpunkte E/e' und <i>Peak</i> VO <sub>2</sub> .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....</b>	<b>51</b>
<b>4.2</b>	<b>sST2 in HFpEF und Interaktionen mit Patientencharakteristika .....</b>	<b>51</b>
4.2.1	Studiendesign von Aldo-DHF und andere HFpEF-Studien.....	51
4.2.2	Median sST2 Serumkonzentrationen zur <i>Baseline</i> -Untersuchung .....	54
4.2.3	Interaktion von sST2 und Alter.....	56
4.2.4	Interaktion von sST2 und Geschlecht.....	56
4.2.5	Interaktion von sST2 und Klassifikation/ Symptomen der Herzinsuffizienz.....	56
4.2.6	Interaktion von sST2 und körperlicher Leistungsfähigkeit.....	57
4.2.7	Interaktion von sST2 und Komorbiditäten/ Laborparametern der Herzinsuffizienz .....	58
4.2.8	Interaktion von sST2 und kardiologischer Funktion, insbesondere des Endpunktes E/e' ....	59
4.2.9	Interaktion von sST2 und Lebensqualität.....	60
<b>4.3</b>	<b>sST2 als prognostischer Biomarker bei HFpEF .....</b>	<b>61</b>
4.3.1	sST2 als Prädiktor für Hospitalisierung und Tod.....	61
4.3.2	sST2 und andere Biomarker für HFpEF .....	65
<b>4.4</b>	<b>sST2 und Pharmakotherapie bei HFpEF .....</b>	<b>68</b>
4.4.1	Interaktion von sST2 und Aldosteron-Antagonisten bei HFpEF.....	68
4.4.2	Interaktion von sST2 und Medikation der Herzinsuffizienz und relevanten Komorbiditäten.....	70
<b>4.5</b>	<b>Limitationen der Arbeit und Ausblick.....</b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose Algorithmus bei Verdacht auf nicht akuter Herzinsuffizienz .....	9
Abbildung 2: Anzahl der Patienten und sST2-Proben zu den Untersuchungszeitpunkten .....	30
Abbildung 3: sST2-Werte zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung.....	31
Abbildung 4: Zeit bis zur Ersthospitalisierung der sST2-Gruppen .....	40
Abbildung 5: Zeit bis zur Ersthospitalisierung der sST2-Gruppen und Therapie- Gruppen.. .....	41
Abbildung 6: Zeit bis zur Ersthospitalisierung bei Änderung des sST2-Wertes von <i>Baseline</i> -Untersuchung bis zur F6 .....	42
Abbildung 7: Zeit bis zur Ersthospitalisierung bei Änderung des sST2-Wertes von <i>Baseline</i> -Untersuchung bis zur F12.....	42
Abbildung 8: sST2- Änderungswerte im Jahresverlauf.....	46
Abbildung A 1: sST2-Werte zum Zeitpunkt der F6.....	75
Abbildung A 2: sST2-Werte zum Zeitpunkt der F12.....	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der HF <sub>r</sub> EF, HF <sub>m</sub> rEF und HF <sub>p</sub> EF (nach Laufs et al. 2017).....	3
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (nach Vollert et al. 2016) .....	4
Tabelle 3: Einschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie .....	19
Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie.....	19
Tabelle 5: Ablauf der Studienvisiten .....	21
Tabelle 6: Unerwünschte Nebenwirkungen der Studienmedikation.....	22
Tabelle 7: In Aldo-DHF verwendete Klassifikation der diastolischen Dysfunktion.....	27
Tabelle 8: Fragebögen der Lebenszufriedenheit .....	28
Tabelle 9: Einteilung der Patienten in sST2-Untergruppen .....	29
Tabelle 10: Klinische Grundlagen des Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 11: Herzinsuffizienz: Klassifikation und Symptome .....	33
Tabelle 12: Körperliche Belastbarkeit.....	34
Tabelle 13: Komorbiditäten .....	35
Tabelle 14: Medikation.....	35
Tabelle 15: Laborparameter .....	36
Tabelle 16: Echokardiographische Parameter .....	37
Tabelle 17: Lebensqualität .....	37
Tabelle 18: Todesinformationen, nach 10 Jahren erhoben .....	38
Tabelle 19: Endpunktinformationen bis 12 Monate .....	39
Tabelle 20: Abhängigkeit der Geschlechtszuordnung einzelner <i>Baseline</i> -Parameter auf sST2.....	43
Tabelle 21: Korrelation von <i>Baseline</i> -Parametern und sST2 .....	45
Tabelle 22: Korrelation von <i>Baseline</i> -Parametern und sST2 (erweitert) .....	45
Tabelle 23: Multivariates Modell mit Zeit, Geschlecht, Harnsäure, LVEF, LAVI, E/e' und <i>Peak</i> VO <sub>2</sub> als Auswirkungen auf den sST2-Wert .....	48
Tabelle 24: Multivariates Modell mit Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe und Auswirkungen auf E/e' .....	49
Tabelle 25: Multivariates Modell mit Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe und Auswirkungen auf <i>Peak</i> VO <sub>2</sub> .....	50
Tabelle A1: Univariate Modelle mit Zeit, Geschlecht, Therapie-Gruppe und Alter als Auswirkungen auf den sST2-Wert.....	76

## Abkürzungsverzeichnis

A	atriale Einstromgeschwindigkeit
ACE-Inhibitor	<i>Angiotensin-converting-enzyme</i> -Inhibitor
Aldo-DHF-Studie	<i>Aldosterone-Receptor-Blockade-in-Diastolic-Heart-Failure</i> -Studie
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
ARNi	Angiotensin Rezeptor/ Nephrolysin- Inhibitor
AT1-Antagonist	selektiver AT1-Rezeptor-Antagonist
BMI	<i>body mass index</i> , Körpermasseindex
BNP	<i>brain-type natriuretic peptide</i> , B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CORONA-Studie	<i>Controlled-Rosuvastatin-Multinational-Trial-in-Heart-Failure</i> -Studie
CRP	<i>C-reactive-protein</i> , C-reaktives Protein
DD	Diastolische Dysfunktion
DHF	<i>Diastolic Heart Failure</i> , diastolische Herzinsuffizienz
E	maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe
e'	maximale frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> / Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EZM	Extrazellulärarmatrix
F1	Ein-Wochen-Folgeuntersuchung
F3/F6/F9/F12/F18	Folgeuntersuchung nach 3/6/9/12/18 Monaten
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (der USA)
Gal-3	Galectin-3
GDF-15	<i>growth differential factor-15</i>
GFR	<i>glomerular filtration rate</i> , Glomeruläre Filtrationsrate
GLM	<i>general linear model analysis</i> , Typ einer Varianzanalyse
GLMM	<i>general linear mixed model analysis</i> , Typ einer Varianzanalyse
HI	Herzinsuffizienz
HF	<i>heart failure</i>
HFmrEF	<i>heart failure with mid-range ejection fraction</i> , Herzinsuffizienz mit mäßig-gradig eingeschränkter EF
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i> , Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HFrrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i> , Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
IL-1	Interleukin-1
IL-33	Interleukin-33
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linksatrial, linkes Atrium/Vorhof
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NTproBNP	<i>N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide</i>
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>



---

PARAMOUNT-Studie	<i>LCZ696-Compared-to-Valsartan-in-Patients-With-Chronic-Heart-Failure-and Preserved-Left-ventricular-Ejection-Fraction-Studie</i>
PHQ-9	Depressionsmodul des <i>Patient Health Questionnaire</i>
PROTECT-Studie	<i>ProBNP-Outpatient-Tailored-Chronic-Heart-Failure-Studie</i>
PW-Doppler	<i>Pulsed-Waved-Doppler</i>
RELAX-Studie	<i>Phosphodiesterase-5-Inhibition-to-Improve-Clinical-Status-and-Exercise-Capacity in-Diastolic-Heart-Failure-Studie</i>
RQ maximal	maximaler respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung
ST2L	membranständige Form des ST2-Rezeptors
sST2	<i>soluble ST2</i> , lösliche Form des ST2-Rezeptors
TH2	Typ-2-T-Helfer-Zellen
Val-HeFT-Studie	<i>Valsartan-Heart-Failure-Trial-Studie</i>

## Glossar

ATVO <sub>2</sub>	Sauerstoffausschöpfung zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle
<i>Baseline</i> -Untersuchung	erste vollständige Untersuchung des Patienten, eine Woche nach der <i>Screening</i> -Untersuchung durchgeführt
Borg Skala	subj. Einschätzung der Belastung
<i>Decoy-Receptor</i>	„Köder-Rezeptor“
E/A	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur arterialen Einstromgeschwindigkeit
E/e'	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler
<i>Good Clinical Practice</i>	Internationale Qualitätsstandards für klinische Studien
<i>Intercept</i>	Achsenabschnitt, Regressionskonstante
<i>Peak</i> VO <sub>2</sub>	relative maximale Sauerstoffaufnahme
<i>Screening</i>	Eignungsuntersuchung
S/D	Verhältnis der maximalen systolischen zur diastolischen Geschwindigkeit des Pulmonalvenen Flusses
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> - Slope	Atemäquivalent/Verhältnis des maximalen ventilatorischen Gasaustausches zur Kohlendioxid-Produktion

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz und HFpEF

### 1.1.1 Definition, Ätiologie, Klinik

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definiert den Begriff Herzinsuffizienz (HI) in ihrer aktuellen Leitlinie von 2016 wie folgt:

„Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, charakterisiert durch typische Symptome (z. B. Dyspnoe, Knöchel-Ödemen und Leistungsschwäche), die durch klinische Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, gestaute Halsvenen, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme) begleitet sein können. Die Herzinsuffizienz wird verursacht durch eine strukturelle und/oder funktionelle kardiologische Abnormalität, die in reduziertem kardialen Auswurf und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung resultiert. [...] Es ist essentiell, die Ursache der Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, um diese adäquat behandeln zu können. Diese liegt zumeist in Veränderungen und Erkrankungen des Myokards, letztlich kann jedoch jede der Strukturen des Herzens, wie auch der Herzrhythmus und das elektrische Reizweiterleitungssystem ursächlich für das Syndrom der Herzinsuffizienz verantwortlich sein“ (Ponikowski et al. 2016).<sup>1</sup>

Den Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz vorausgehend präsentieren sich zumeist beginnende strukturelle und funktionale Dysfunktionen systolischer oder diastolischer Art (Laufs et al. 2017).

### 1.1.2 Klassifikationen

Eine Einteilung der Herzinsuffizienz kann anhand verschiedener Kriterien erfolgen. Die älteste und etablierteste Einteilung erfolgt mittels der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), welche zumeist über die Echokardiographie ermittelt wird. Die LVEF wird überwiegend bei einem Prozentsatz von über 50% als normal angesehen. Seit 2016 werden drei Formen der chronischen Herzinsuffizienz klassifiziert: die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF/*heart failure with preserved ejection fraction*) mit einer LVEF von  $\geq 50\%$ , die Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF/*heart failure with mid range ejection fraction*) mit einer LVEF von 40-49% und die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF/*heart failure with reduced ejection fraction*) mit einer LVEF unter 40% (Laufs et al. 2017). Die Diagnose einer HFrEF ist mithilfe der reduzierten LVEF und den typischen Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz (s.

<sup>1</sup> aus dem Englischen übersetzt durch die Autorin

1.1.1) bereits gestellt, während der Nachweis einer HFmrEF oder HFpEF deutlich aufwendiger ist (s. Tabelle 1). Der Begriff der HFmrEF wurde neu eingeführt, bis zu der 2016 von der ESC vorgestellten neuen Leitlinie wurden vorwiegend die beiden Begriffe der HFrEF und HFpEF genutzt. Der HFpEF wurde vormals eine normale oder leicht reduzierte (meist  $\geq 40\text{-}45\%$ ) LVEF zugeschrieben (McMurray et al. 2012), jedoch wurde dieser Begriff uneinheitlich eingesetzt. Die neue dritte Kategorie wurde in der Fachwelt z. T. nicht unbedingt als große Verbesserung gewertet (Petutschnigg und Edelmann 2018), durch die Erneuerung der Definition steigt jedoch die Hoffnung, die Gruppe der Patienten mit neu definierter HFpEF stärker abzugrenzen und darüber spezifischere Therapie und Strategieregimes in zukünftigen klinischen Studien zu erforschen (Laufs et al. 2017). Gleichzeitig wurde eine dritte Gruppe neben den beiden etablierten Formen geschaffen, die ebenso weiterer Erforschung bedarf (Hsu et al. 2017).

Die Begriffe der HFpEF und HFrEF wurden erstmals über Paulus et al. definiert (1998, 2007), davor waren die Begriffe der diastolischen (HFpEF) und systolischen (HFrEF) Herzinsuffizienz geläufig.

Der HFpEF geht häufig die zumeist asymptomatisch verlaufende diastolische Dysfunktion (DD) voraus. Sie ist Zeichen einer strukturellen Herzveränderung, verursacht durch eine erhöhte Steife des linken Ventrikels bzw. Relaxationsstörung und damit einhergehende Füllungsstörung des linken Ventrikels (Paulus et al. 2007). Die DD wird über mehrere Parameter bestimmt und stellt, wie in Tabelle 1 erörtert, eine der offiziellen Kriterien der HFpEF-Diagnostik dar. Die in der Studie verwendete Einteilung ist in Tabelle 7 (S. 27) dargestellt. Die diastolische Dysfunktion wird zwar vor allem in Zusammenhang mit der HFpEF und HFmrEF genannt, kann jedoch ebenfalls bei Patienten mit HFrEF vorliegen. Auch kann die systolische Dysfunktion bei jeder der drei Herzinsuffizienzformen vorliegen, sodass eine Dysfunktion kein Garant für eine im Verlauf auftretende oder bestehende HI-Form darstellt (Kraigher-Krainer et al. 2014; Ponikowski et al. 2016; Shah et al. 2017).

Eine weitere Möglichkeit der Klassifizierung der chronischen Herzinsuffizienz ist anhand der klinischen Symptomatik der Kriterien der *New York Heart Association* (NYHA) möglich, veranschaulicht in Tabelle 2 (S. 4). Die Symptome der HI korrelieren jedoch nicht direkt mit der zugrunde liegenden Strukturveränderung und Funktion der Herzen.

**Tabelle 1: Definition der HFrEF, HFmrEF und HFpEF (nach Laufs et al. 2017)**

Kriterien	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>
2	LVEF < 40 %	LVEF 40 – 49 %	LVEF ≥ 50%
3	-	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2) Mindestens ein zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2) Mindestens ein zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>

Aus Laufs et al. (2017). Die Verwendung der Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction*/ Herzinsuffizienz mit reduzierter EF;

HFmrEF = *heart failure with mid-range ejection fraction*/ Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter EF;

HFpEF = *heart failure with preserved ejection fraction*/ Herzinsuffizienz mit erhaltener EF;

LAE = Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex [LAVI] > 34 ml/m<sup>2</sup>);

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Muskelmassenindex [LVMI] ≥ 115 g/m<sup>2</sup> für Männer und ≥ 95 g/m<sup>2</sup> für Frauen)

<sup>a</sup> = Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen;

<sup>b</sup> = BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml

<sup>c</sup> = E/e'-Quotient ≥ 13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit < 9 cm/s

Auch eine Einteilung nach temporären Gesichtspunkten ist möglich: eine chronische Herzinsuffizienz ist eine länger währende fortschreitende Erkrankung. Gibt es über einen Monat keine klinische Verschlechterung, ist die Herzinsuffizienz als stabil einzuordnen. Sobald sich der Zustand des Patienten verschlechtert, wird dies als Dekompensation bezeichnet, diese kann schleichend oder plötzlich als akute Dekompensation auftreten (Ponikowski et al. 2016). Eine akute Herzinsuffizienz kann zudem als *de novo* Form auf Grund einer akuten Erkrankung wie eines Myokardinfarktes auftreten (Ponikowski et al. 2016; NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017).

**Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (nach Vollert et al. 2016)**

NYHA-Stadium	Objektive Beurteilung
Stadium I	Patienten mit kardialer Erkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt weder übermäßig schnell zur Ermüdung noch zu Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris
Stadium II	Patienten mit kardialer Erkrankung und geringer Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Bei normaler körperlicher Aktivität Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris
Stadium III	Patienten mit kardialer Erkrankung und merklicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Geringe Belastung führt zur Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris
Stadium IV	Patienten mit kardialer Erkrankung, die körperlich ohne Beschwerden, aber nicht mehr belastbar sind. Symptome des Herzversagens oder der Angina pectoris können schon in Ruhe vorhanden sein. Bei körperlicher Belastung verschlimmern sich die Beschwerden

Übersetzt aus Vollert et al. (2016). Die Verwendung der Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung der ABW Wissenschaftsverlag GmbH.

NYHA = *New York Heart Association*

### 1.1.3 Epidemiologie, Ätiologie, ökonomische Last und Komorbiditäten

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Volkskrankheit, es gibt eine weltweite Prävalenz von etwa zwei Prozent, bei über 65-Jährigen wird sie auf fünf bis neun Prozent geschätzt (van Riet et al. 2016). Davon sind mehr als 50 Prozent an der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion erkrankt (Tribouilloy et al. 2008; Petutschnigg und Edelmann 2018). Im Vergleich zu der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion war die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion jahrelang in Diagnose wie Forschung unterrepräsentiert. Das *outcome* der beiden ist recht ähnlich, jedoch sind im Unterschied zur HFrEF bislang für HFpEF keine klar prognoseverbessernde Therapieoptionen in Verwendung (Roh et al. 2017; Petutschnigg und Edelmann 2018). Die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltenen Ejektionsfraktion reduziert die Lebensqualität der Patienten und fordert eine hohe Hospitalisierungsrate und Mortalität ein.

Eine aktuelle große europaweite Studie beziffert für HFpEF-Patienten die 1-Jahres-Hospitalisierungsrate aufgrund von HI mit 9,7 Prozent und die Mortalität mit 6,4 Prozent pro Jahr (Chioncel et al. 2017). Ein Fünftel jener Studienpatienten litt an einem NYHA Stadium III-IV, die Übrigen befanden sich in einem weniger fortgeschrittenem Stadium.

Abgesehen von dem persönlichen Schaden der einzelnen Patienten ergeben sich auch immense Auswirkungen für die Gesellschaft durch steigende Gesundheitskosten und Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen, Ausfall der Arbeitskraft und Ausfall der Patienten in ihren gesellschaftlichen Rollen. In Deutschland gab es laut der deutschen Herzstiftung im Jahre 2015 knapp eine halbe Million stationärer Behandlungsfälle aufgrund

von Herzinsuffizienz (Deutsche Herzstiftung e.V. 2017: Jahresbericht 2016). Im gleichen Jahr beliefen sich die Kosten in Deutschland für die ICD-10 Diagnose Herzinsuffizienz (I50) auf 5277 Millionen (Krankheitskosten: statistisches Bundesamt). Durch die fortschreitende Alterung der Bevölkerung, wie auch die verbesserten Überlebenschancen nach und mit kardialen Ereignissen und Erkrankungen, wird die Prävalenz der HFpEF weiter ansteigen und die Problematik verschärfen (Neumann et al. 2009; Petutschnigg und Edelmann 2018).

Die Ursachen der HFpEF sind vielfältig – Hauptursachen stellen die arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinkonsum und die koronare Herzkrankheit dar (Vollert et al. 2016; NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017).

Prädisponiert für HFpEF sind Ältere, Übergewichtige und Frauen sowie Patienten mit Vorhofflimmern (Edelmann et al. 2011a; Lund et al. 2014; Ponikowski et al. 2016). Ein metabolisches Syndrom sowie Nierenfunktionsstörungen, COPD (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung), Diabetes und Schlafapnoe sind zudem häufige Komorbiditäten der HFpEF (NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017).

Auch psychische Erkrankungen wie Depressionen treten häufiger bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf – es ist sogar eine Korrelation des Schweregrads der Herzinsuffizienz und Depression beschrieben worden (Rutledge et al. 2006; NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Diese können den Alltag der Patienten und die Lebensqualität, sowie auch die Therapie-Adhärenz stark beeinträchtigen (NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Aufgrund der Vielzahl und häufigen Anzahl der Komorbiditäten ist die chronische Herzinsuffizienz keine solitär kardiologische Erkrankung, sondern sollte interdisziplinär behandelt werden.

Präventionsprogramme in Deutschland sind noch immer nicht sehr effizient, wenn auch im europäischen Vergleich die zweithöchsten Ausgaben für Gesundheit pro Kopf investiert werden (OECD/European Observatory on Health Systems and Policies 2017). Neue Anstrengungen zu Präventionsmaßnahmen betreffen vor allem junge Menschen, dagegen zeigen die Risikopatienten im mittleren Alter einen vergleichsweise hohen Anteil an Adipositas, Hypertonie, Tabak- und Alkoholkonsum als vermeidbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Jacobi und Schmieder 2004; OECD/European Observatory on Health Systems and Policies 2017). Ein klarer Ansatz für die Reduzierung der Herzinsuffizienz-Patienten könnte die Besserung von Präventionsmaßnahmen von Kindheit an, über eine Motivation zu gesunder Lebensweise im Berufsleben, bis zu Betreuung bereits erkrankten Personen sein. Diese sollte möglichst in verschiedenen Lebensbereichen und durch divergente Institutionen gefördert werden.

### 1.1.4 Pathophysiologie

In vielen Bereichen ist die multifaktorielle Pathophysiologie der HFpEF noch nicht ausreichend erforscht und erklärbar (Borlaug 2014). Auch aus diesem Grund scheint es noch keine ursächlichen und prognoseverbessernden Therapiemöglichkeiten zu geben (Roh et al. 2017). Lange Zeit wurde die diastolische Dysfunktion als Hauptursache für das Krankheitsbild der HFpEF angesehen (Paulus et al. 2007; Borlaug 2014; Roh et al. 2017).

Darüber hinaus werden weitere Pathomechanismen der HFpEF diskutiert: eine leichte systolische Dysfunktion, Veränderungen der Gefäßfunktionen, chronotrope Inkompetenz unter Belastung, inflammatorische Prozesse und endotheliale Dysfunktionen, veränderte Myokard- und Skelettmuskelfunktionen, sowie pulmonale Hypertension und Niereninsuffizienz als extrakardiale Faktoren (Paulus und Tschöpe 2013; Borlaug 2014; Sharma und Kass 2014; Wachter 2015).

Die DD wird charakterisiert durch eine verlängerte aktive Relaxationszeit, verlangsamte Füllungsphase sowie eine verstärkte passive Steifigkeit/*compliance* des linken Ventrikels (Borlaug und Paulus 2011). Die verminderte Relaxationsfähigkeit scheint unter anderem bedingt durch eine verminderte kontraktile Antwort auf eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation (Norman et al. 2011). Zudem stehen Störungen in Calcium-abhängigen Signalprozessen und reduzierte Rückstellkräfte von elastischen Elementen im Verdacht, diese zu begünstigen (Sharma und Kass 2014). In der frühen Diastole findet in gesunden Herzen die Ventrikelfüllung statt, die zu einem Großteil durch die passive Saugwirkung der Ventrikel und nur zu einem geringen Teil durch die aktive Vorhofkontraktion bedingt ist (Vollert et al. 2016). In Herzen mit DD kann durch die versteiften und verdickten Wände des linken Ventrikels eine Erhöhung jener Saugwirkung nicht gesteigert werden. Um bei verlängerter Füllungsphase der diastolischen Dysfunktion ein stabiles Blutvolumen pro Zeit aufrecht zu erhalten, sind die für die HFpEF charakteristischen hohen enddiastolischen Druckwerte für die linksventrikuläre Füllung notwendig (Borlaug und Paulus 2011). In Belastungssituationen wird die Füllungsphase überproportional verkürzt, sodass die linksventrikulären Druckwerte noch deutlicher steigen und auch das pulmonal-venöse System betreffen – Dyspnoe und Belastungsintoleranz sind die Folge (Sharma und Kass 2014; Vollert et al. 2016).

Im Verlauf der Erkrankung scheint der Vorhof durch die andauernde Druckeinwirkung zu dilatieren, welches das Risiko für elektrische Instabilität im Sinne eines Vorhofflimmerns deutlich erhöht (Sharma und Kass 2014). Aufgrund der Vorhof-Dilatation kann unter Belastung eine ausreichende Kontraktilitätsreserve nicht gewährleistet werden (Tan et al. 2010; Wachter 2015). Ohne Möglichkeit der Vorlasterhöhung kann nach Frank-Starling-



Mechanismus das Schlagvolumen nicht vergrößert werden (Borlaug und Paulus 2011). Daher ist, trotz eingeschränkter Leistungsfähigkeit, durch reduziertes Schlagvolumen und Füllungsvolumina die konstatierte Ejektionsfraktion (Anteil des Schlagvolumens vom enddiastolischen Volumen) in der Echokardiographie der HFpEF-Patienten annähernd gleich zu der von gesunden Herzen (Sharma und Kass 2014).

Jedoch ist die diastolische Dysfunktion weder erforderlich für die Diagnosesicherung (Ponikowski et al. 2016), noch tritt sie in allen Patienten mit HFpEF auf (Zile et al. 2011), darüber hinaus ist sie auch bei einem großen Anteil von älteren Menschen ohne HFpEF auffindbar (Redfield et al. 2003).

Im Vergleich dazu ist auch eine milde systolische Dysfunktion häufig Teil einer HFpEF, durch die Einschränkungen auch der systolische Reservekapazität sind die HFpEF-Patienten in Belastungssituationen zusätzlich eingeschränkt (Borlaug 2014).

Das Myokard bei HFpEF-Patienten unterliegt verschiedenen Veränderungen: zum einen wird die Extrazellulärmatrix (EZM) durch fibrotische und infiltrative Prozesse beeinflusst, zum anderen verändern sich die Myokardzellen intrinsisch (Sharma und Kass 2014).

In HFpEF-Herzen scheint sowohl die absolute Menge an Kollagenen, wie auch die Kollagen Typen I und III verstärkt ausgebildet, die zu einer Versteifung der EZM und somit des Herzens führen können (Borlaug und Paulus 2011; Westermann et al. 2011). Zusätzlich ist das Verhältnis der abbauenden Kollagenasen der Matrix-Metalloproteasen (MMP) und *tissue inhibitor of metalloproteinase* gestört (Westermann et al. 2011). In der EZM wurden zudem T-Lymphozyten gefunden, die eine Interaktion von inflammatorischen Prozessen und Fibrose nahe legen (Sharma und Kass 2014). Auch die chronische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosterons-Systems scheint die pathologische Fibrose in HFpEF-Herzen zu verstärken (Weber und Brilla 1991).

Die erhöhte Steifigkeit und verminderte aktive Relaxation der Kardiomyozyten selber wird über das Zytoskelettprotein Titin geregelt, welches in seiner unelastischen Form verstärkt in HFpEF existiert. Das Titin kann zudem über eine Phosphorylierung durch cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) in seiner Elastizität verändert werden (van Heerebeek et al. 2012). Diese Hyperphosphorylierung wiederum wird bedingt durch oxidativen Stress und einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid im Gewebe (Tsai et al. 2012). Niedrige Stickstoffmonoxid-abhängigen Signale und oxidativer Stress begünstigen eine Inflammation im Gewebe und spielen eine große Rolle in der HFpEF-Pathogenese (Paulus und Tschöpe 2013).

Die in 1.1.3 beschriebenen typischen Komorbiditäten der HFpEF (fortgeschrittenes Alter, metabolisches Syndrom, Koronare Herzkrankheit etc.) können zu einem proinflammatorischen Status führen (Edelmann et al. 2011a). In den Patienten-Seren sind inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Galectin-3 und sST2 erhöht nachgewiesen worden (Berezin 2016). Aufgrund dieser Tatsache stehen diese und andere Biomarker, die die Pathophysiologie der HFpEF repräsentieren, im Fokus der Forschung und teils klinischen Anwendung, zur weiteren Diagnostik, Prognosefindung und Dokumentation von Therapieerfolgen.

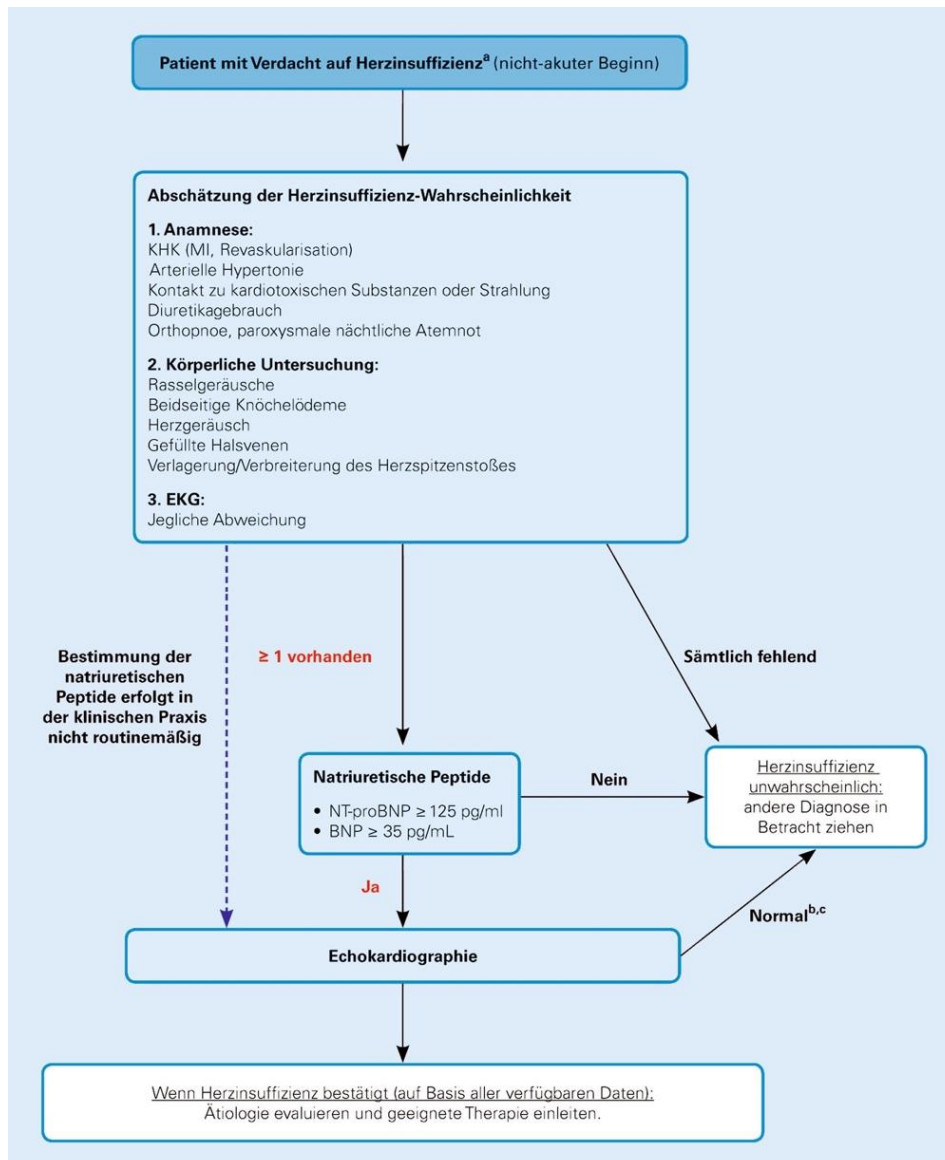
Die Inflammation unterstützt die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion, unter anderem die Adhäsion von Sauerstoffradikalen, die abermals die Phosphorylierung der cGMP verstärken und die Versteifung der Kardiomyozyten erwirken (Westermann et al. 2011).

Die Herzfunktionen und Auswurfleistung werden auch maßgeblich von dem vor- und nachgeschalteten Gefäßsystem beeinflusst. Die beschriebenen Komorbiditäten der HFpEF resultieren häufig in einer Arteriosklerose (Vollert et al. 2016). Diese erhöht den Gefäßwiderstand und damit die Nachlast für den linken Ventrikel, dadurch versteift dieser sich reaktiv, da die Gefäße und Ventrikel für eine effiziente Zusammenarbeit miteinander gekoppelt sind (Borlaug und Kass 2008). Erhöhte zentrale Druckamplituden mit Auswirkungen auf die Rezeptoren im Carotissinus scheinen zudem für Synkopen und zusammen mit der ventrikulären und arteriellen Versteifung für die labilen Blutdrücke der HFpEF-Patienten verantwortlich zu sein (Borlaug und Paulus 2011; Borlaug 2014). Zudem wird durch die Veränderung der peripheren und zentralen Gefäße eine Versorgung des muskuloskeletalen Systems unter Belastung erschwert (Farris et al. 2017). Auch die Skelettmuskeln der HFpEF-Patienten scheinen strukturellen, metabolischen und biomechanischen Prozessen zu unterliegen, die wie das Myokard durch neurohumorale Aktivierung, Veränderungen im Calcium Stoffwechsel und oxidativem Stress und Inflammation negativ beeinflusst zu werden (Upadhyia et al. 2015).

Das Kardinalsymptom der HFpEF-Patienten, die Belastungsintoleranz ist durch eine Kombination der bereits beschriebenen Mechanismen zu erklären, zum einen durch die fehlende Rekrutierung der diastolischen und systolischen Reservekapazität, durch einen fehlenden Herzfrequenzanstieg (chronotrope Inkompetenz) sowie eine reduzierte periphere Gefäßdilatation und Verstärkung dieser Mechanismen durch alterungsbedingte Prozesse (Sharma und Kass 2014; Upadhyia et al. 2015; Farris et al. 2017).

### 1.1.5 Diagnostik

Der aktuelle Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine chronische Herzinsuffizienz der ESC für den deutschsprachigen Raum ist in Abbildung 1 dargestellt. An erster Stelle der Diagnostik steht die ausführliche Anamnese über kardiale Vorgeschichte und Symptome einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Müdigkeit und reduzierte Belastbarkeit (s.a. 1.1.1), jedoch sind diese häufig eher unspezifisch.



**Abbildung 1: Diagnose Algorithmus bei Verdacht auf nicht akuter Herzinsuffizienz**

Aus Laufs et al. 2017. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

<sup>a</sup> = Patient berichtet Herzinsuffizienz-typische Symptome;

<sup>b</sup> = Normale Ventrikel- und Vorhofvolumina und -funktion;

<sup>c</sup> = Andere Ursachen für erhöhte natriuretische Peptide in Betracht ziehen;

NTproBNP = N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide; BNP = brain-type natriuretic peptide

Als nächstes folgt die körperliche Untersuchung zu Zeichen der Herzinsuffizienz wie pulmonalen Rasselgeräuschen, Knöchelödemen und gestauten Jugularvenen, diese sind bei adipösen oder immobilen Patienten oft nur eingeschränkt möglich und erlauben keine sichere Differenzierung zu anderen Krankheitsbildern wie obstruktiven Lungenerkrankungen und hepato-renalen Ursachen. Mit der grundlegenden apparativen Untersuchung, dem Elektrokardiogramm (EKG), können Rhythmusstörungen, Erregungsbildungs- und Erregungsrückbildungsstörungen und andere Abnormitäten erkannt werden. Sind diese Maßnahmen unauffällig, ist die Diagnose der Herzinsuffizienz unwahrscheinlich. Eine regelmäßige Reevaluation bei gefährdeten Patienten und Erkrankten wird empfohlen, um den Verlauf und eventuelle Therapierfolge einschätzen zu können (Ponikowski et al. 2016).

Ein fakultativer Schritt stellt die Bestimmung der natriuretischen Peptide dar, anders als in klinischen Studien in der hausärztlichen Versorgung selten genutzt, da sie vergleichsweise teuer sind und aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes eher zum Ausschluss als zur Annahme der HI Diagnose führen (Luchner et al. 2016).

Die klassische kardiale Routineuntersuchung und bildgebende Untersuchung, die transthorakale Echokardiographie ist zwar stark Untersucher abhängig, jedoch nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Außerdem ermöglicht sie die sofortige Beurteilung der Herzbewegung, Kammervolumina, systolischen und diastolischen Funktion, Klappenfunktion etc. (Paulus et al. 2007; Ponikowski et al. 2016, Vollert et al. 2016). Eine Einschätzung der linksventrikulären Funktion kann visuell im 2D Modus im apikalen Zwei- und Vier-Kammerblick erfolgen, ebenso wie eine Beurteilung möglicher Wandbewegungsstörungen bei V. a. koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Myokarditis. Über Messungen der enddiastolischen und endsystolischen Volumina des linken Ventrikels ist auch die Berechnung der LVEF über die von der ESC empfohlene modifizierte Simpson Methode möglich (Foley et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Über Veränderungen der Vor- und Nachlast ist sie jedoch fehleranfällig (Vollert et al. 2016).

Sobald die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz gestellt ist, kann auch der Typ einer HFrEF, HFmrEF oder HFpEF mithilfe der schon durchgeführten Basisuntersuchungen spezifiziert werden, nähere Informationen sind in Tabelle 1 (S. 3) zu finden.

Für eine HFpEF hinweisgebend können eine linksatriale Dilatation (linksatrialer Volumenindex/LAVI  $> 34 \text{ ml/m}^2$ ), linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Masseindex/LVMI m:  $\geq 115 \text{ g/m}^2$  w:  $\geq 95 \text{ g/m}^2$ ) und veränderte linksatriale Füllung in der 2D und M-Mode Doppler Messung sein (Paulus et al. 2007; Lang et al. 2015). Der Parameter LAVI hat sich zudem als wichtiger prognostischer Wert für HFpEF-Patienten erwiesen (Lang et

al. 2015). Ebenso wird eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes als prognostische Variable diskutiert, diese hat jedoch bislang keine Erwähnung in den offiziellen Diagnosekriterien der HFpEF gefunden (Donal et al. 2017). Laut ESC ist ein weiteres HFpEF-Diagnosekriterium ein  $E/e'$  Verhältnis  $\geq 13$ , welches im Gewebedoppler über die Mitralanusgeschwindigkeit bestimmt werden kann. Auch ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck/LVEDP  $\geq 16$ mmHG und ein invasiv gemessener Lungenkapillaren-Verschlussdruck/PCWP  $\geq 15$ mmHg können zur Diagnosefindung hinzugezogen werden.

Weiteres Augenmerk in der Herzinsuffizienz Diagnostik gilt den möglichen zugrunde liegenden strukturellen Veränderungen des Herzes, beispielsweise Klappenveränderungen, eine Kardiomyopathie oder pulmonaler Hypertonus. Um diese auszuschließen oder zu bestätigen ist weiterführende bildgebende Diagnostik in Form von Stress-Echokardiographie, transösophagealer Echokardiographie, thorakaler Computertomographie und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, Thorax-Röntgen, Herzkatheteruntersuchung, Kardio-MRT etc. möglich. Bei V. a. extrakardiale Ursachen sind zudem Test möglicher Grunderkrankungen wie HIV, Sarkoidose und Borrelien in Betracht zu ziehen (Vollert et al. 2016; Ponikowski et al. 2016).

### 1.1.6 Therapie der HFpEF

Für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind einige Ziele zu nennen: nach Möglichkeit sollte ein Fortschreiten der Erkrankung oder sogar eine Verbesserung der zugrunde liegenden Pathologie erreicht werden, die Symptome sollte gelindert werden und dadurch die Lebensqualität verbessert werden und die Mortalität und Hospitalisierungsrate der Erkrankten gesenkt werden, zudem auch eine Verbesserung der Belastungstoleranz und Verbesserung bestehender Komorbiditäten erreicht werden (ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz 2017; NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Diese Ziele können über verschiedene Therapieverfahren erreicht werden, sie werden nachfolgend für die HFrEF und HFpEF erläutert.

Initial sollte der Patient über seine Erkrankung sowie Therapie und Prognose ausführlich aufgeklärt werden, eine mögliche Ursachenforschung betrieben werden und mögliche behandlungspflichtige Komorbiditäten ausgeschlossen werden.

Als medikamentöse Therapie haben sich bei der HFrEF ACE (*Angiotensin converting enzyme*)-Hemmer, Betablocker und Mineralkortikoid-Antagonisten wie Aldosteron-Antagonisten als prognoseverbessernd gezeigt und sind laut aktueller ESC Leitlinie für alle Patienten empfohlen (Ponikowski et al. 2016). Der Einsatz von selektiven AT1-Rezeptor-Antagonisten (AT1-Antagonisten) ist bei Unverträglichkeit gegen ACE-Hemmer möglich, der Einsatz

von Ivabradin kann bei entsprechender Indikation (LVEF  $\leq$  35 Prozent, Sinusrhythmus mit HF  $\geq$  70/min) überdacht werden. Diuretika können bei Stauungsbeschwerden eingesetzt werden (Ponikowski et al. 2016).

Im Gegensatz dazu gibt es noch immer keine klaren Leitlinien für die medikamentöse Therapie der HFpEF aufgrund der mangelnden Evidenz einer Therapie, welche die Mortalität oder Morbidität der Patienten verbessern könnte (Ponikowski et al. 2016; Roh et al. 2017; Petutschnigg und Edelmann 2018; NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Kleinere Phase-II-Studien von Medikamenten wie Ivabradin, Ranolazin und LCZ 696 zeigten eine Verbesserung von Parametern wie der körperlichen Belastbarkeit, echokardiographischen Parametern und Biomarker-Levels, jedoch konnten auch sie das Überleben nicht verbessern (Petutschnigg und Edelmann 2018). Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt die leitliniengerechte Therapie der Komorbiditäten und symptomorientierte Diuretika-Therapie (NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Für die bislang unbefriedigenden Ergebnisse aller Medikamentenstudien zur Verbesserung der Mortalität bei HFpEF gibt es verschiedene Theorien, möglicherweise ist die Pathophysiologie noch nicht ausreichend erforscht oder die bisherigen Studiendesigns oder Studienmedikamente falsch ausgewählt (Senni et al. 2014).

Zudem gibt es interventionelle Möglichkeiten, die die Symptome der Herzinsuffizienz Patienten verbessern können: Bei etwa einem Drittel der NYHA III Patienten liegen ventrikuläre Dyssynchronien vor, die mithilfe von kardialer Resynchronisationstherapie behandelt werden können, jedoch gibt es noch keine Studien für HFpEF-Patienten (NVL Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017). Ebenfalls etabliert sind implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren, die bei stattgehabten oder zu erwarteten häufig tödlich verlaufenden Herzrhythmusstörungen unter Berücksichtigung medizinischer, ethischer und ökonomischer Aspekte implantiert werden können (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2018). In Zukunft könnten innovative Technologien wie ein *intraatrial shunt device*, *cardiac contractility modulation*, *baroreflex therapy* oder *renal denervation therapy* eine größere Rolle spielen (Petutschnigg und Edelmann 2018), zumeist sind diese Technologien jedoch für Patienten in schweren Krankheitsstadien entwickelt.

Konträr zu der medikamentösen und interventionellen Therapie scheint auch eine Änderung des Lifestyles positive Effekte zu erwirken: In Studien zeigte sich durch moderates körperliches Training, sowie durch Diät/Gewichtsreduktion eine Verbesserung der diastolischen Funktion, körperlichen Fitness und Erhöhung der Lebensqualität, wenn auch keine relevante Verbesserung der Mortalität (Edelmann et al. 2011b; Kitzman et al. 2016).

## 1.2 sST2 als Biomarker bei HFpEF

### 1.2.1 sST2: Pathophysiologie, Funktion und Assoziation mit Erkrankungen

ST2 ist ein Interleukin-1 (IL-1) Rezeptor, mit Vorkommen in zwei Haupt-Isoformen. In seiner membranständigen Form (ST2L) kann er mit dem IL-1 *receptor accessory protein* einen transmembranen Rezeptor formen (Mueller und Jaffe 2015). Der Ligand des Rezeptors ist das Interleukin-33 (IL-33), ein Zytokin der IL-1-Familie, welches erst 2005 von Schmitz et al. beschrieben wurde. IL-33 wird in verschiedenartigen Geweben unterschiedlicher Organe des Körpers exprimiert, im kardialen System findet dies vorwiegend in kardialen Fibroblasten und teilweise in Myozyten nach Verletzung, Nekrose oder Stress des kardialen Gewebes statt (Weinberg et al. 2003; Sanada et al. 2007; Moussion et al. 2008). Der ST2L wirkt als Mediator, in dem über die Signalkaskade eine Art inflammatorisches Warnsignal weitergeleitet wird, das eine Immunantwort nach sich zieht (Moussion et al. 2008; Pascual-Figal und Januzzi 2015). Die Expression des ST2L wurde auf Monozyten und Typ-2-T-Helfer-Zellen (TH2) nachgewiesen (Schmitz et al. 2005; Kakkar und Lee 2008), die Immunantwort wird durch Aktivierung von TH2-Effektorzellen und TH2 abhängigen Zytokinen vermittelt (Pascual-Figal und Januzzi 2015). Letztendlich wird kardial über IL-33/ST2L eine Reduzierung der myokardialen Fibrose, Apoptose und Hypertrophie hervorgerufen, sowie eine myokardiale Funktionsverbesserung erreicht (Sanada et al. 2007). Zudem scheint IL-33 einen protektiven Einfluss auf von Atherosklerose betroffene Endothelien zu haben (Miller et al. 2008).

Außerdem gibt es eine lösliche Form des ST2 (*soluble sST2 = sST2*), die als *Decoy-Receptor* IL-33 bindet, jedoch das Signal nicht weiterleitet. Somit wirkt sST2 als kompetitiver Inhibitor zu dem über IL-33 und ST2L vermittelten protektiven Signalweg (Sanada et al. 2007; Kakkar und Lee 2008; Mueller und Jaffe 2015).

Der Ursprung des sST2 ist noch nicht klar bewiesen, die ursprüngliche Verdachts-Lokalisation der Synthetisierung in myokardialen Zellen wurde durch die extrakardiale Lokalisation der vaskulären Endothelien abgelöst (Bartunek et al. 2008; Demyanets et al. 2013; Mueller und Jaffe 2015).

sST2 wurde als inflammatorischer und fibrotischer Biomarker des Herzens identifiziert, es wurden höhere sST2-Spiegel bei kardialen Erkrankungen wie der KHK, akuter wie chronischer Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt und nach Eingriffen am Herzen festgestellt (Weir et al. 2010; Broch et al. 2014; Gaggin et al. 2014; Mueller und Jaffe 2015). Vormalig war sST2 vor allem mit einer Reihe TH2 vermittelter inflammatorischen extrakardialen

Erkrankungen assoziiert. Darunter fallen beispielsweise Traumata, Sepsis, Asthma, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, fibrotische Erkrankungen, maligne Erkrankungen, Diabetes und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis (Kuroiwa et al. 2001; Brunner et al. 2004; Barksby et al. 2007; Beltrán et al. 2010; Miller et al. 2012; Mueller und Jaffe 2015). Außerdem scheinen einige Patientenmerkmale, allen voran das männliche Geschlecht mit höheren sST2-Werten assoziiert zu sein (Dieplinger et al. 2009; Coglianesi et al. 2012)

Durch diese große Fülle an Erkrankungen, die erhöhte sST2-Werte anzeigen können, scheint sST2 als spezifischer Parameter für die primäre Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz eher ungeeignet.

Das sST2 ist repräsentativ für die Aktivität des Signalweges über die Serumkonzentration über eine *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) messbar, dabei wird sowohl die freie, als auch die mit IL-33 gebundene Form erfasst (Mueller und Jaffe 2015). Die *Presage® ST2 Assay* der Firma *Critical Diagnostics* (San Diego, California) ist die einzige über die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) freigegebene Messmethode für das sST2, die auch weltweit häufig zu Studienzwecken genutzt wird (Mueller und Jaffe 2015; U.S. FDA 2011).

### 1.2.2 Rolle der Biomarker bei Herzinsuffizienz

Die Nutzung von Biomarkern in der klinischen Anwendung bei Herzinsuffizienz ist stetig expandiert. Die Biomarker repräsentieren diverse pathologische Vorgänge, die der chronischen Herzinsuffizienz zugrunde liegen, wie die myokardiale Ausdehnung, Fibrose, Verletzung, neurohumorale Aktivierung, Inflammation und oxidativen Stress (Bayes-Genis und Januzzi 2015). Über diese Indikatoren der zugrundeliegenden Vorgänge können Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität und gegebenenfalls auf den Verlauf der Erkrankung gezogen werden.

Bislang wurden als Biomarker alleine die natriuretischen Peptide als fester Bestandteil des Diagnosealgorithmus in Deutschland bei chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt (ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz 2017). Darüber hinaus können sie auch bei akuter Dyspnoe als Entscheidungshilfe zwischen kardialer und pulmonaler bzw. anderer Ursache dienen. Wie in Tabelle 1 (S. 3) dargestellt, werden über sie auch die HFmrEF und HFpEF definiert. Sie gelten als sehr sensible Biomarker, wobei sie stärker bei HFrEF als bei HFpEF ansteigen. Auch als Prognosefaktor bei chronischer Herzinsuffizienz und Verlaufparameter bei medikamentöser Therapie werden sie eingesetzt (Chang et al. 2017), sind jedoch in den Leitlinien der ESC von 2016 aufgrund von fehlender Evidenz zu diesem



Zweck nicht empfohlen (Vollert et al. 2016). Trotzdem scheint das *N-terminal pro-brain-type natriuretic-peptide* (NTproBNP) nach Analysen als Prädiktor kein perfekter Biomarker für jeden individuellen Patienten zu sein (Wang et al. 2006).

Von großem klinischen Wert wäre ein Biomarker, der eine noch bessere Risikoeinschätzung und auf dessen Grundlage schnellere präventive und therapeutische Maßnahmen ermöglichen könnte (Zethelius et al. 2008).

Das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz ist so komplex, dass ein einzelner Biomarker nicht repräsentativ genug scheint, um die pathophysiologischen Veränderungen abzubilden (Braunwald 2008; Ky et al. 2010). Im Gegensatz zu der ESC geben die *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* eine klare Empfehlung für die Bestimmung von NTproBNP, um die Schwere der Erkrankung und auch ihre Prognose bei gesicherter Diagnose der Herzinsuffizienz einzuschätzen. Zudem gibt sie eine schwache Empfehlung zur Bestimmung von einigen in den letzten Jahren neu in der chronischen Herzinsuffizienz erforschten Biomarkern an. Diesbezüglich werden Biomarker der myokardialen Fibrose wie sST2, Galectin-3 (Gal-3) und Troponine als zusätzliche Prädiktoren genannt (Yancy et al. 2017). Bislang konnte keiner der genannten Biomarker als Prädiktor für Mortalität und Verlaufsparemeter vollständig überzeugen.

Möglicherweise könnte sST2 diese Lücke füllen. In einigen Studien konnte sST2 bereits als unabhängiger Prädiktor von NTproBNP für spätere Mortalität und Hospitalisierung gewertet werden, im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz betreffen diese jedoch nur Studien über HFrEF und Studien mit kleineren Fallzahlen von Patienten mit HFpEF, eine ausreichende Evidenz ist noch nicht belegt (Ky et al. 2010; Manzano-Fernández et al. 2011; Januzzi et al. 2015a). Auch im Vergleich zu Gal-3, *Growth Differential Factor-15* (GDF-15), Troponin T etc. präsentierte sich sST2 als unabhängiger Prädiktor mit z. T. zusätzlichem Informationsgewinn bei HFrEF und HFpEF-Patienten (Bayes-Genis et al. 2014; Gaggin et al. 2014; Zile et al. 2016).

Für sST2 wurde zudem ein schlechteres *outcome* hinsichtlich Hospitalisierung und Mortalität besonders über einem konkreten *Cut-off*-Wert von 35 ng/ml in Studien mit HFrEF-Patienten und der Normalbevölkerung nachgewiesen (Gaggin et al. 2014; U.S. FDA 2011).

Ideal wäre es, wenn der Biomarker nicht nur eine Voraussage zu dem Verlauf der Erkrankung bieten könnte, sondern auch die Entwicklung indizieren könnte. Über sST2 könnte eine Evaluation der medikamentösen Therapie der HFpEF möglich sein. Diese ist bis heute nur über schlecht vergleichbare und reproduzierbare Parameter und aufwendige

Methoden wie die Echokardiographie, körperliche Belastungstests und klinische Untersuchung wie auch subjektive Aussagen der Patienten über Lebensqualität auswertbar (Vollert et al. 2016).

Therapeutisch wird auf das zur chronischen Herzinsuffizienz führende hyperaktive Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch medikamentöse Blockierung erfolgreich Einfluss genommen (Kakkar und Lee 2008). Mithilfe von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten wird über die Reduzierung der kardialen Fibrose ein verbessertes *outcome* bei chronischer Herzinsuffizienz und post Myokardinfarkten erwirkt (Dzau und Re 1994; Pouleur 1994).

Um eine erfolgreiche Therapie evaluieren zu können, sollte der Biomarker dieses komplexe System abbilden können. Sanada et al. beschrieben bereits 2007 die über IL-33/ST2L vermittelte Blockierung der durch Angiotensin II verursachten induzierten kardialen Hypertrophie. Eine klare Korrelation zwischen sST2 und einer medikamentösen Therapieverbesserung konnte bislang nach Wissen der Autorin noch nicht nachgewiesen werden.

Diese Anforderungen an den untersuchten Biomarker sST2 sollen in dieser Arbeit dargestellt und diskutiert werden.

### 1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion ist eine Volkskrankheit mit sehr diversem Krankheitsbild. Bislang fehlen sowohl geeignete Therapiemaßnahmen, um das Voranschreiten und die Mortalität zu verbessern, als auch geeignete Marker, um einen Therapieerfolg sicher zu beurteilen, wie auch eine klare Prognose für den Verlauf der Krankheit zu stellen.

Biomarker sind in der klinischen Kardiologie ein mittlerweile etabliertes Mittel, um Diagnose, Prognose und Therapiemöglichkeiten einschätzen zu können.

Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz ist das lösliche ST2 ein in den letzten Jahren zunehmend diskutierter Biomarker, der diesen Anforderungen gerecht werden könnte.

Bislang gibt es kaum Untersuchungen bzw. Studien zu sST2 und ambulanten Patienten mit HFpEF. Die größte Studie überprüfte mit 174 Patienten limitierte Fallzahlen, in keiner der Studien wurde bislang eine Wirkung von antifibrotisch wirkenden Aldosteron-Antagonisten als Therapie auf sST2 explizit untersucht.

Van Kimmenade und Januzzi formulieren in ihrem Artikel „*Emerging Biomarkers in Heart Failure* (2012)“ drei Ansprüche, denen Biomarker in der Herzinsuffizienz genügen müssen.

Die Biomarker sollten erstens wichtige pathophysiologische Vorgänge der Herzinsuffizienz und ihrer Progression repräsentieren.

Als zweites sollten die Biomarker mithilfe einer etablierten und an großer Zielgruppe erforschten Methode gemessen werden; Diese Messmethode sollte schnell, einfach und präzise mit wenig Ungenauigkeiten sein.

Drittens sollten die Biomarker klinisch nützliche Informationen bieten, die zur Etablierung oder Ablehnung einer Diagnose und präziseren Prognoseeinschätzung führen können oder eine Therapieplanung verbessern können. Außerdem sollte ein Informationszugewinn im Vergleich zu der klinischen Untersuchung am Patientenbett und anderen Biomarkern gewährleistet sein.

Der Zusammenhang von sST2 und den pathophysiologischen Vorgängen ist bereits adressiert worden (s. Kapitel 1.2.1). Die Messmethode mittels einer Blutprobe und anschließenden ELISA Analyse wird im Kapitel 1.1.1 behandelt und in Kapitel 4.2.2 diskutiert.

Die Ziele nachfolgender Arbeit sind an die letzte der drei oben genannten Anforderungen angelehnt. Eines der Ziele stellt die Analyse des Biomarkers sST2 in einer sehr gut phänotypisierten Kohorte von 415 HFpEF-Patienten mit und ohne den Aldosteron-Antagonisten Spironolacton und die Ermittlung von Assoziationen des Biomarkers zur anderen die Erkrankung charakterisierenden Befunden dar. Ein weiteres Ziel ist die Ermittlung der prognostischen Aussage von sST2 auf Mortalität und Hospitalisierung und den Fortschritt der Erkrankung der HFpEF-Patienten. Des Weiteren soll eine Abgrenzung zu anderen Biomarkern erfolgen.

Hieraus ergeben sich die in dieser Arbeit zu untersuchenden Fragen:

Inwiefern korrelieren die Patientencharakteristika und typische Komorbiditäten von HFpEF mit der Höhe des sST2-Spiegels?

Inwieweit ist das sST2-Level und die Belastungsfähigkeit der Patienten sowie die Struktur des Herzens assoziiert?

In welchem Ausmaß verändern sich die sST2-Spiegel durch die Studienmedikation Spironolacton?

Ist über die Höhe des sST2-Wertes eine Aussage über die zu erwartende Hospitalisierung und Mortalität möglich?

Inwieweit ist sST2 in diesen Punkten zu anderen Biomarkern überlegen oder unterlegen?

## 2 Patientenkollektiv und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Studie *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure* (kurz: Aldo-DHF) war eine multizentrische, prospektive, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, die zwischen März 2007 und April 2012 durchgeführt wurde. Diese sollte die Effekte des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton im Vergleich zu einem Placebo-Präparat in Bezug auf die Belastbarkeit und die diastolische Funktion bei Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion erkrankt sind, innerhalb eines Jahres aufzeigen. Dahingehend waren die Veränderung von E/e' und die Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (*Peak* VO<sub>2</sub>) innerhalb eines Jahres gleichberechtigte Endpunkte. Sekundäre Endpunkte stellten die Veränderung weiterer echokardiographischer Parameter der Funktion und Struktur, Parameter der körperlichen Belastbarkeit, Veränderung von Biomarkern, Lebensqualität wie auch Mortalität und Hospitalisierung der Patienten dar.

Zu diesem Zwecke wurden in 10 Zentren in Deutschland und Österreich insgesamt 422 Patienten eingeschlossen. In allen Zentren wurden die erforderlichen Zustimmungen der Ethikkommissionen (Antragsnummer 6/12/06 für die Georg-August-Universität Göttingen) und zuständigen Prüfungsinstanzen sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu dem Studienprotokoll und allen nachfolgenden Änderungen eingeholt. Alle eingeschlossenen Patienten willigten schriftlich ein, die Einwilligung konnte jederzeit wieder entzogen werden. Das Zentrum für Klinische Studien Leipzig übernahm das zentrale Datenmanagement, Monitoring, Qualitätskontrolle sowie statistische Analysen der Ergebnisse der einzelnen Zentren, während der Studie wurden zudem die Leitlinien der *Good Clinical Practice* eingehalten.

Die Studie wurde mithilfe des Deutschen Kompetenznetzes Herzinsuffizienz des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (FKZ 01GI025) durchgeführt und ist unter ISRCTN94726526 (<http://www.controlled-trials.com>), Eudra-CT-*number* 2006-002605-31 registriert.

Das Studienprotokoll wurde bereits ausführlich veröffentlicht (Edelmann et al. 2010) und wird im Folgenden zusammenfassend wiedergegeben.

### 2.1.1 Rekrutierung und Einschluss der Patienten in Aldo-DHF

Mögliche Studienteilnehmer wurden vor allem über die Datenbanken der teilnehmenden Krankenhäuser durch stattgehabte kardiologische Aufenthalte oder Untersuchungen identifiziert und anhand unten aufgeführter Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 3 und 4 vorselektiert. Weitere Auswahl der möglichen Studienteilnehmer auf Eignung und Interesse wurde mittels Telefongesprächs getroffen und passende Kandidaten zu *Screening*-Untersuchungen eingeladen.

**Tabelle 3: Einschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie**

Männer und Frauen älter als 50 Jahre mit Herzinsuffizienzsymptomatik der Klasse NYHA II oder III
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$ in der durchgeführten Echokardiographie
Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern
Sofern Sinusrhythmus: Schweregrad der Diastolischen Dysfunktion über Grad I oder höher
Nicht mehr als 20% Unterschied der E/e'-Werte zwischen Screening und Baseline
Gemessener <i>Peak</i> VO <sub>2</sub> in der Spiroergometrie $\leq 25$ ml/kg/min, nicht mehr als 15% Unterschied zwischen Screening und Baseline
Schriftliche Einverständniserklärung

**Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie**

Relevante pulmonale Erkrankungen (in der spirometrischen Messung: Vitalkapazität $< 80\%$ oder Einsekundenkapazität $< 80\%$ )
Schweres Übergewicht mit Body-Mass-Index (BMI) $\geq 36$ kg/m <sup>2</sup>
Psychischen Erkrankungen und Verhaltensweisen, die einen wahrscheinlichen Einfluss auf den Ausgang der Studie haben könnten bzw. die Compliance vermindern
Vorher dokumentierte Unverträglichkeit oder bekannte Kontraindikation gegen Aldosteron-Antagonisten
Vorher dokumentierte LVEF $\leq 40\%$
Änderung der Basismedikation in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Untersuchung
Signifikante koronare Herzerkrankung (z.Zt. bestehende Angina pectoris, positiver Ischämienachweis, unbehandelte Stenose $> 50\%$ , Zustand nach Bypass OP oder Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten)
Laborveränderungen: Kalium $\geq 5,1$ mmol/L, Hämoglobin $\leq 11$ g/dL, Hämatokrit $\leq 33\%$ Nierenfunktionseinschränkungen: Kreatinin $> 1,8$ mg/dL oder Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Begleitende Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubstitution, Acetylsalicylsäure von $> 500$ mg/d oder ständige Einnahme von nicht steroidal Antiphlogistika
Zustand nach Ketoazidose bei insulinpflichtigem Diabetes Mellitus
Vermutete oder manifeste metabolische Azidose
Signifikante Hypotension (Blutdruck systolisch $< 90$ mmHg und/oder diastolisch $< 50$ mmHg)
Gebärfähige Frauen ohne effektive Kontrazeption, sowie Schwangere und stillende Frauen

### 2.1.2 Ablauf der Studie

Insgesamt wurden 795 Patienten in einer *Screening*-Visite untersucht. Sofern die möglichen Studienteilnehmer in der *Screening*-Untersuchung die Anforderungen erfüllten, fand etwa eine Woche später in der *Baseline*-Visite ein Großteil der Untersuchungen noch einmal statt, um die Verifizierbarkeit der wichtigsten Parameter zu gewährleisten. 373 der 795 *Screening*-Patienten mussten aufgrund von Ausfall, Nichteinhalten der Ein- und Ausschlusskriterien, auf Wunsch der Patienten oder durch Entscheidung der Ärzte ausgeschlossen werden. Somit fanden bei 422 Patienten nach Einschluss in die Studie eine Randomisation mittels des Pocock'schen Minimierungsalgorithmus (Pocock SJ und Simon R 1975) zu je 50 Prozent in die Spironolacton-Gruppe oder in die Placebo-Gruppe statt. Die Randomisierung wurde stratifiziert über den Grad der diastolischen Dysfunktion (I gegen II-III), Rhythmus (Sinus- gegen anderer-) und das Studienzentrum (Edelmann et al. 2013b).

Daraufhin wurden die Patienten ein Jahr lang beobachtet und während dieses Zeitraumes fünfmal visitiert. Eine kurze Anamnese und Untersuchung sowie die Ausgabe und Prüfung der Studienmedikation fand bei jeder Folgeuntersuchung statt, aufwendigere Untersuchungen zu festgesetzten Terminen (Details in Tabelle 5).

Eine *Safety*-Visite in Form eines Telefonats sowie einer Laborentnahme fand nach einer und vier Wochen nach Studienende statt, um die möglichen medizinischen Auswirkungen des Wegfalls der Studienmedikation zu kontrollieren. Teilnehmer, die in den ersten sechs Monaten rekrutiert wurden, erhielten zudem eine zusätzliche Folgeuntersuchung wiederum sechs Monate nach dem Abschluss der regulären 12-monatigen Studienzeit.

**Tabelle 5: Ablauf der Studienvisiten**

Prozeduren/Zeitpunkt	S	B	F1	F3	F6	F9	F12	F18
[Wochen/Monate]	-1W	0	1W	3M	6M	9M	12M	18M
Einschluss und Randomisierung	x	x						
Allgemeinuntersuchung								
- Ausführliche Anamnese	x							
- NYHA-Klasse und körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x <sup>3</sup>
- Aktuelle Medikation	x	x	x	x	x	x	x	x <sup>3</sup>
- Unerwünschte Ereignisse			x	x	x	x	x	x <sup>3</sup>
- Lebensqualität		x			x		x	x <sup>3</sup>
Laboruntersuchung								
- Große Laboruntersuchung <sup>1</sup>	x	x			x		x	x <sup>3</sup>
- Kleine Laboruntersuchung <sup>2</sup>			x	x		x		
- Natriuretische Peptide, Kollagenumsatz, Inflammatorische Parameter		x			x		x	x <sup>3</sup>
Diagnostische Untersuchungen								
- EKG	x	x			x		x	x <sup>3</sup>
- Spirometrie	x							
- Spiroergometrie	x	x			x		x	x <sup>3</sup>
- Echokardiographie	x	x			x		x	x <sup>3</sup>
- 6-Minuten-Gehtest	x	x			x		x	x <sup>3</sup>
Studienmedikation								
- Ausgabe	x	x		x	x	x	x <sup>3</sup>	
- Entgegennahme				x	x	x	x	x <sup>3</sup>
- Compliance/ Zählung			x	x	x	x	x	x <sup>3</sup>

Diese Abbildung wurde modifiziert und aus dem Studienprotokoll übernommen

S = *Screening*-Untersuchung; B = *Baseline*-Untersuchung; F1 = Ein-Wochen-Folgeuntersuchung; F3 = Drei-Monats-Folgeuntersuchung; F6/F9/F12/F18 = entsprechende Folgeuntersuchungen; NYHA= *New York Heart Association*; EKG = Elektrokardiogramm

<sup>1</sup> = hämatolog. Blutbild, Elektrolyte, GFR, Nieren- und Leberfunktionswerte, Lipide, Harnsäure, Bilirubin

<sup>2</sup> = Kalium- und Natriumserumwerte, Kreatinin, GFR

<sup>3</sup> = Nur Patienten, die innerhalb der ersten sechs Monate rekrutiert wurden, nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation

## 2.2 Medikation

Die Studienmedikation bestand aus dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton (25 mg Verospiron T<sup>®</sup>, produziert von Hormosan Pharma AG, Frankfurt/M., Deutschland) und einem entsprechend identisch aussehenden und verpacktem Placebo-Präparat (produziert von Allphamed PHARBIL, Göttingen, Deutschland). Die erste Einnahme erfolgte am Tag der Randomisation in Therapie- oder Studiengruppe, den Patienten wurde einer Medikamentennummer zugeordnet. Während der kompletten Studie erlangten weder die Patienten, noch die Untersucher Kenntnis über die Einteilung.

Ihre Hausmedikation durften die Patienten ohne Veränderung weiter einnehmen, allerdings sollte diese keine Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparende Diuretika enthalten.

Die Studienteilnehmer waren laut Studienprotokoll angehalten, eine Tablette täglich morgens einnehmen. Eine Reduzierung der Medikation auf jeden zweiten Tag war möglich bei unerwünschten Nebenwirkungen, ein komplettes Absetzen des Spironolactons konnten durch nicht tolerierbare Nebenwirkungen notwendig sein, diese sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Unerwünschte Nebenwirkungen der Studienmedikation**

<b>Reduzierung der Medikation bei folgenden Nebenwirkungen:</b>	<b>Absetzen der Medikation bei folgenden Nebenwirkungen:</b>
Hyperkaliämie (Kalium > 5,2 mmol/l und ≤ 5,5mmol/l) bei zwei Messungen innerhalb 48h	Signifikante Hyperkaliämie (Kalium > 5,5 mmol/l) und oder assoziierte Auswirkungen
Gynäkomastie oder unangenehme Brustveränderungen	Signifikante Gynäkomastie oder nicht tolerierbare Brustschmerzen
Symptomatischer Hypotension (< 90mmHG systolisch, < 50mmHg diastolisch)	
Andere dosisabhängige Reaktionen aus Sicht des Untersuchers	Andere schwere Nebenwirkungen, die potenziell mit der Studienmedikation assoziiert sind



## 2.3 Untersuchungen der Studienvisiten

### 2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese wurde zu Beginn der Studie in der *Baseline*-Untersuchung durchgeführt. Diese umfasste die detaillierte Krankengeschichte des Patienten bezüglich soziodemographischer Daten, Vorerkrankungen, Allergien, Operationen, gynäkologischen Aspekten, Infektionskrankheiten und möglicher kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Nikotin- und Alkoholkonsum). Zudem erfolgte die Sichtung vorhandener Arztbriefe und erfolgter kardiologischer Untersuchungen. Auch die Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und die Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte der letzten zwölf Monate in Hinblick auf Herzinsuffizienz Beschwerden wurden erfragt. Es erfolgte die Dosis-genaue Aufstellung der aktuellen Medikamente.

Zu jeder Studienvisite fand eine (Re-)Evaluation der aktuellen Medikamente, stattgehabten Krankenhausaufenthalte sowie der bestehenden Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz statt (z. B. Dyspnoe, Nykturie, Leistungsschwäche, NYHA Kriterien [s. Tabelle 2 S. 4]). In der körperlichen Untersuchung, die u. a. die Ermittlung der Vitalparameter, Körpermaße und eine Auskultation umfasste, wurden zudem mögliche Zeichen einer Herzinsuffizienz wie eine Halsvenenstauung, periphere Ödeme und ein hepatojugulärer Reflux untersucht.

### 2.3.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist eine einfache Methode, um die funktionelle Belastbarkeit des Probanden zu ermitteln, die stabile und reproduzierbare Ergebnisse erzeugt (Guyatt et al. 1985). Ursprünglich für die Evaluation der COPD entwickelt, wurde seine gute Reliabilität und prognostischer Aussagewert in der Herzinsuffizienzdiagnostik mehrfach erwiesen (Zielińska et al. 2013; Ingle et al. 2014).

Die Durchführung in der Aldo-DHF-Studie wurde an die Kriterien des *six-minute walk test protocols* der *American Thoracic Society* angelehnt (Enright 2003). Vor dem Test sollten etwa vier Stunden keine körperliche Belastung erfolgt sein.

Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von sechs Minuten eine möglichst lange Strecke gehend zurück zu legen. Dabei musste jeweils ein Fuß den Boden berühren. Der Test fand auf einer ebenen 100 Meter langen (markierten) Strecke statt. Die Patienten konnten die Geschwindigkeit selbst wählen und sich bei Bedarf bei laufender Zeit stehend oder sitzend ausruhen. Zudem wurden sie zwischenzeitlich von dem Untersucher positiv motiviert.

Direkt vor Beginn und nach Ende der sechs Minuten wurde der Puls und Blutdruck des Patienten ermittelt, zudem die Wegstrecke auf den Meter genau dokumentiert.

Im Anschluss wurde der Patient gebeten, die gerade erlebte Atemnot subjektiv (mithilfe der Borg Skala nach Borg & Dahlstrom, 1962) einzuschätzen. Bei vorzeitigem Abbruch wurden die erreichte Wegstrecke und Abbruchzeit zusammen mit dem Grund dokumentiert.

### 2.3.3 Spiroergometrie

Eine weitere Methode, um bei der Aldo-DHF-Studie die Belastbarkeit zu testen stellte die Spiroergometrie dar. Mittels Fahrradergometrie (Ergoselect 100, ergoline GmbH, Bitz, Germany) wurde der Patient bis an seine maximale Belastungsgrenze gebracht, dabei wurde er via Blutdruckmanschette, EKG, Spirometrie (ZAN 600 USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany) und den Untersucher überwacht.

Vor Belastung des Patienten wurde zunächst das Fahrradergometer auf eine individuelle Sitzposition eingestellt. Außerdem wurde die Atemmaske angepasst und es fand eine Kalibrierung des Spirometers mit der Expirationsluft des Patienten statt.

Überdies wurde ein 12 Kanal-EKG nach Standard der *American Heart Association* angelegt, ebenso wie eine Blutdruckmanschette. Waren alle erforderlichen Instrumente arrangiert, wurde die vier-minütige Ruhephase gestartet, in der der Patient genau instruiert wurde und die Ruheparameter gemessen wurden. Dabei wurde darauf geachtet, dass der systolische Blutdruck 160mmHg, der diastolische Blutdruck 90mmHg und der Respiratorische Quotient (RQ) den Wert eins nicht überstieg.

Nach den vier Minuten Ruhephase wurde die Belastungsphase mit einem Widerstand von 20 Watt begonnen. Dieser wurde automatisch alle zwei Minuten um 20 weitere Watt gesteigert. Der Patient war dazu angehalten, möglichst die Trittfrequenz von 60 pro Minute einzuhalten. Die Belastungsphase wurde beendet, wenn der Patient aufgrund von Erschöpfung die Trittfrequenz nicht mehr einhalten konnte oder über Unwohlsein (Angina pectoris, Schwindel etc.) klagte. Im Anschluss gab es eine sechsminütige Ruhephase unter Überwachung.

Im Laufe jeder Belastungserhöhung wurde der Blutdruck und die Herzfrequenz manuell ermittelt. Alle zwei Minuten wurde ein EKG Ausdruck angefertigt, der Untersucher konnte jederzeit bei ST-Strecken Veränderungen oder Arrhythmien die Belastung beenden.

Die Atemgasanalyse wurde jeweils über zehn Sekunden gemittelt und lieferte diverse Informationen über die Atemfrequenz, Atemzugvolumina, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe.

Für die maximalen Belastungsstufe wurde anhand der letzten drei mal zehn Sekunden Abschnitte der höchste Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme (*Peak*  $\text{VO}_2$ ), der maxi-

male respiratorische Quotient (RQ maximal), und das maximale Verhältnis des ventilatorischen Gasaustausches zur Kohlendioxid-Produktion ( $V_e/VCO_2$ -Slope) ermittelt. Zudem wurde die Wattzahl und die Sauerstoffaufnahme ( $ATVO_2$ ) angegeben, bei der die Patienten die anaerobe Schwelle erreicht hatten.

Während der Untersuchung wurde der Patient durch den Untersucher überwacht und zu Leistungssteigerungen motiviert. Um eine vollständige Ausbelastung des Patienten zu erreichen, wurde vor Abbruch der Belastung ein Respiratorischer Quotienten über eins angestrebt.

Nach der Untersuchung wurde der Patient wieder gebeten, subjektiv seine Belastung (mittels Borg-Skala) einzuschätzen.

#### 2.3.4 Laborparameter

Zu den Studienvisiten wurden die Blutproben der nicht nüchternen Patienten nach einer Ruhephase von 20 Minuten im Liegen entnommen. Die Blutproben wurden sofort gekühlt, wobei die Proben für die Routinediagnostik (diverse Parameter des kleinen Blutbilds, Elektrolytwerte, ausgewählte Organfunktionswerte und Werte zur Detektion von Komorbiditäten) direkt zur Auswertung weitergeleitet wurden. Ein Teilbestand der Serumproben wurde für spätere Diagnostik bei  $-80^\circ\text{C}$  eingefroren. Die NTproBNP-Spiegel wurden aus diesen eingefrorenen Proben auf einem Elecsys®-Immunoassay (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) mithilfe von Elektrochemilumineszenz gemessen (Edelmann et al. 2013a).

Das sST2 wurde nachträglich aus den eingefrorenen Serumproben von 415 Patienten mithilfe der *Presage® sST2 Assay* der Firma *Critical Diagnostics* (San Diego, Kalifornien, USA) gemessen. Die Methode funktioniert als quantitativer monoklonaler Sandwich-ELISA, mit deren Hilfe aus humanem Plasma oder Serum in mehreren Schritten das sST2 ermittelt werden kann (Critical Care Diagnostics 2013).

Zunächst wurde verdünntes sST2-Plasma oder Serum auf eine Mikrotiterplatte gegeben, diese wurde mit Maus-Antikörpern beschichtet, welche als Bindung für die sST2-Moleküle fungieren. Nach einer Inkubationszeit erfolgte eine Auswaschung der nicht benötigten Substanzen und ein weiterer Indikator-Antikörper wurde hinzugefügt, wodurch Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe entstanden. Nach Hinzufügen einer Konjugat-Reagenz und eines Substrats, welches auf das Vorhandensein der Reagenz mit einem Farbsignal reagierte, erfolgen weitere Waschungen und Inkubierungen. Im letzten Schritt wurde bei 450nm die Lichtextinktion ermittelt. Dabei verhielt sich die Lichtabsorption proportional zu den sST2-Leveln der Patientenproben. Zwei Kontrollproben wurden in dem *Assay Set*

mitgeliefert, diese sollten in jedem Durchgang verwendet werden, um die Höhe der Messergebnisse zu kontrollieren, zudem sollte die Messergebnisse in eine Standardkurve gepflegt und mit ihr verglichen werden. Ergaben sich Zweifel, wurde die Messung wiederholt und Fehlerquellen gesucht werden (Critical Care Diagnostics 2013).

### 2.3.5 Echokardiographie

Es wurden zwei nationale Echographie Koordinatoren bestimmt, die vor Beginn der Studie ein detailliertes Arbeitskonzept für alle zu untersuchenden Parameter entwarfen und in Referenzzentren eingesetzt wurden.

Alle untersuchenden Ärzte der verschiedenen Standorte wurden vor ihrem Einsatz durch diese Referenzzentren geschult. Um die Validität der Untersuchungen zusätzlich zu erhöhen, mussten alle durchgeführten echokardiographischen Befunde durch diese Referenzzentren per Fax kontrolliert werden. In jeder Untersuchung wurden die wichtigsten Aufnahmen auch als Bild und Videomaterial festgehalten und zusätzlich wurden einige der Untersuchungsaufzeichnungen durch das Core Lab verblindet kontrolliert.

Die echokardiographischen Untersuchungen, die zu bestimmten Visitenzeitpunkten (s. Tabelle 5 S.21) durchgeführt wurden, unterlagen den damaligen Richtlinien der *American Society of Echokardiography* und dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz.

Die Untersuchung der Patienten fand in Linksseitenlage statt und umfasste vornehmlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (ermittelt nach der modifizierten Simpson-Methode), sowie die Beurteilung des linken Ventrikels und Atriums, den vier Klappen und der diastolischen Funktion.

Die diastolische Dysfunktion wurde zum Zeitpunkt der Studie in vier verschiedene Schweregrade unterteilt. Die echokardiographischen Kriterien der DD, die während der Studie genutzt wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt, diese sind an die Definition von Paulus et al. (2007) angelehnt.

Die aktuelle Definition der ESC von 2016 findet sich in Tabelle 1 (S. 2).

Die Normalfunktion ist durch einen regulären linksventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss gezeichnet.

Mittels *Pulsed-Waved-Doppler* (PW-Doppler) wurden die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (E) und die atriale Einstromgeschwindigkeit (A) über der Mitralklappe gemessen, wobei E der passiven linksventrikulären (LV) Füllung und A der spät-diastolischen aktiven LV-Füllung durch die Vorhofkontraktion entspricht.

**Tabelle 7: In Aldo-DHF verwendete Klassifikation der diastolischen Dysfunktion**

	Normale Funktion	Grad I Verzögerte Relaxation	Grad II Pseudonormale Füllung	Grad III Restriktive Füllung reversibel	Grad IV Restriktive Füllung/ nicht- reversibel
Hauptkriterium					
E/A	$\geq 1^a$	$< 1$	$\geq 1$ und $< 2^a$	$\geq 2^b$	$\geq 2^b$
Nebenkriterium					
E/e'	$< 10$		$\geq 10$	$\geq 10$	$\geq 10$
S/D	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	$< 1$
E/A Valsalva	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	$\geq 1$

Übersetzt nach Edelmann et al. 2010

E/A = Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur atrialen Einstromgeschwindigkeit; E/e' = Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten während der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung gemessen im Gewebedoppler; e'-medial= frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit; S/D = Verhältnis der maximalen systolischen zur diastolischen Geschwindigkeit des Pulmonalvenen Flusses, E/A Valsalva= Verhältnis von E/A unter Durchführung des Valsalva-Manöver

<sup>a</sup> = Hauptkriterium und zwei von drei Nebenkriterien inklusive Valsalva-Manöver

<sup>b</sup> = Hauptkriterium und eins der folgenden Nebenkriterien außer dem Valsalva-Manöver, welches zwischen dem reversiblen (Grad III) und nicht-reversiblen (Grad IV) Füllungsmuster unterentscheidet

Das Verhältnis von E/A ist bei Normalfunktion über eins, das heißt die passive Ventrikelfüllung überwiegt die aktive Ventrikelfüllung durch den Vorhof.

Charakteristisch für die diastolische Dysfunktion Grad I ist die Umkehr des E/A Verhältnis unter eins.

Die Messung des E/A Quotienten wurde ein zweites Mal unter Durchführung des Valsalva Manövers (Expiration gegen verschlossene Mund-und Nasenöffnung und Bauchpresse) gemessen. Dieser Quotient ermöglicht die Differenzierung zwischen Grad III und IV der Diastolischen Dysfunktion.

Mithilfe des PW-Dopplers konnte zudem das Verhältnis der maximalen systolischen zur diastolischen Geschwindigkeit des Pulmonalvenen Flusses (S/D) bestimmt werden.

Einen weiteren wichtigen Quotienten, der auch in die aktuelle Definition (s. a. Tabelle 1 S. 3.) der Einteilung der diastolische Dysfunktion einbezogen wurde, stellt E/e' dar. Dieser gibt das Verhältnis der frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) zur der im Gewebedoppler gemessenen frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e') dar. Bei einer Normalfunktion war der Quotient definitionsgemäß  $< 10$ , bei Diastolischer Dysfunktion ab Grad II sollte E/e'  $\geq 10$  betragen. In der aktuellen Definition der Diastolischen Dysfunktion von 2017 wird ein E/e'-Quotient von über  $\geq 13$  und eine mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit von  $< 9$  cm/s gefordert.

### 2.3.6 Lebenszufriedenheit

Im Rahmen der Erfassung der Allgemeinanamnese füllten die Patienten zu der *Baseline*-Untersuchung sowie zu der F6, F12 und wenn vorhanden F18 Untersuchung Ermittlung der Lebensqualität die in Tabelle 8 aufgeführten Fragebögen aus.

Die Fragebögen sollten nach Möglichkeit eigenständig durch den Patienten ausgefüllt werden, die Antworten wurden angekreuzt. Die Auswertung fand durch Übertragung der gegebenen Antworten in einen Score statt.

**Tabelle 8: Fragebögen der Lebenszufriedenheit**

36-Item Short Form Health Survey (SF- 36)
Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
Patient Health Questionnaire
Hospital Anxiety and Depression Scale

## 2.4 Statistische Auswertungen

Die Datenanalysen sowie statistischen Ausführungen dieser Dissertation wurden in Kooperation mit dem Zentrum für Klinische Studien Leipzig angefertigt. Dazu wurde mit der Software „R“ Version 3.3.3. analysiert.

In der deskriptiven Statistik Kapitel 3.2 sind die Zentralwerte und Häufigkeiten für nominale Variablen (transformiert in binäre Daten) in absoluten Zahlen und Prozenten angegeben, für kontinuierliche Variablen in Mittelwerten und Standardabweichungen, einzig für die Biomarker sind aufgrund der zugrunde liegenden Skala Median und Interquartilsabstände angegeben.

Von den 422 Patienten, die an der Studie teilnahmen, konnten bei 415 der Patienten zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung ein sST2-Wert aus den Blutproben ermittelt werden. Bei 376 dieser 415 liegen auch für den Zeitpunkt der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung und Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung sST2-Daten vor.

Der Median der sST2-Konzentrationen lag bei 27,1 ng/ml. Die Patienten wurden nach ihren sST2-Spiegeln in Quartile aufgeteilt, wobei die mittleren beiden Quartile zusammengefasst wurden. Die sST2-Werte werden im Folgenden als „niedrige“, „mittlere“ und „hohe“ Werte bezeichnet, Details sind in Tabelle 9 zu finden.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 5\%$  festgelegt, eine Korrektur für multiples Testen fand nicht statt.

**Tabelle 9: Einteilung der Patienten in sST2-Untergruppen**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung (vereinfacht)	Quartil	< 22 ng/ml	22-27 ng/ml	27-35 ng/ml	> 35 ng/ml
Niedrige sST2-Werte	1	X			
Mittlere sST2-Werte	2 + 3		X	X	
Hohe sST2-Werte	4				X

Die sST2-Gruppen zur *Baseline*-Untersuchung wurden für die Patienten Charakteristika bezüglich nominaler Daten mit dem *Fisher Exact Test* statistisch auf Signifikanz getestet.

Für die ordinal verteilten Merkmale wurde eine Rangkorrelationsanalyse mithilfe von Kendalls  $\tau_b$  (tauB) und für metrisch verteilte Merkmale eine Varianzanalyse (engl. ANOVA) durchgeführt.

In den weiterführenden Analysen hinsichtlich der Geschlechtsabhängigkeit wurden die (schwach) mit erhöhtem sST2 korrelierenden *Baseline*-Parameter zunächst univariat getestet. Mithilfe einer *general linear model* (GLM)-Analyse wurde ein adjustiertes multivariates Modell erstellt, in welchem der Einfluss des Geschlechts, Harnsäure, LVEF und LAVI auf sST2 untersucht wurde.

Die Auswertungen, die die sST2-Serumkonzentrationen der Patienten im Zeitverlauf in Zusammenhang mit den Kovariablen statistisch analysieren, wurden mithilfe eines *general linear mixed models* (GLMMs) bestimmt. Dabei wurden als zufällige Variablen die Patienten gewählt und als fixe Variablen: Alter, Placebo oder Therapie und Zeitpunkt sowie weitere klinische Kovariablen und Endpunkte.

Um den Einfluss von sST2 und Therapie-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten auf die primären Endpunkte der Aldo-DHF-Studie E/e' sowie *Peak* VO<sub>2</sub> zu analysieren, wurde ebenfalls eine GLMM-Analyse verwendet.

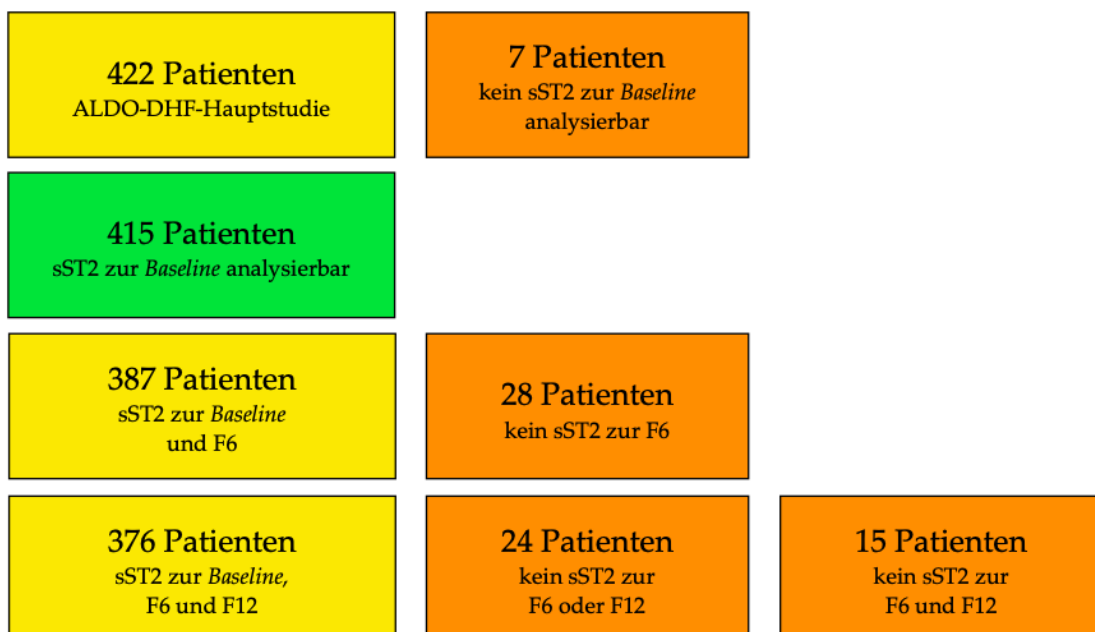
Die Hospitalisierungsraten der verschiedenen sST2-Gruppen und auch Therapie-Gruppen wurden mithilfe der nichtparametrischen Kaplan Meier Analyse geschätzt und können mithilfe von *Logrank*-Tests verglichen werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Größe des Patientenkollektivs und ermittelter sST2-Werte

In die multizentrischen Aldo-DHF-Studie wurden insgesamt 422 Personen eingeschlossen. Bei 415 der Patienten konnten zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung die Blutproben hinsichtlich der sST2-Werte bestimmt werden. Somit schieden die Proben von sieben Patienten für die nachfolgenden Berechnungen auf Grund von Fehlen, nicht auswertbaren Proben oder im Kontext fehlerhaften Ergebnissen aus.

Für den Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung und zusätzlich der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung konnten wiederum nur 387 der Proben ausgewertet werden. Bei letztlich 376 von 415 Patienten waren die Blutproben zu allen drei Zeitpunkten hinsichtlich des sST2s beurteilbar, bei 24 Patienten waren entweder die Proben der Sechs- oder Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung nicht beurteilbar, bei 15 Patienten war weder die Sechs- noch die Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung für die Analyse der sST2-Konzentrationen beurteilbar (veranschaulicht in Abbildung 2). In nachfolgenden Analysen wurden alle 415 Patienten zumindest in den Berechnungen der *Baseline*-Untersuchung berücksichtigt, wenn möglich auch in den Analysen der Nachfolgeuntersuchungen.



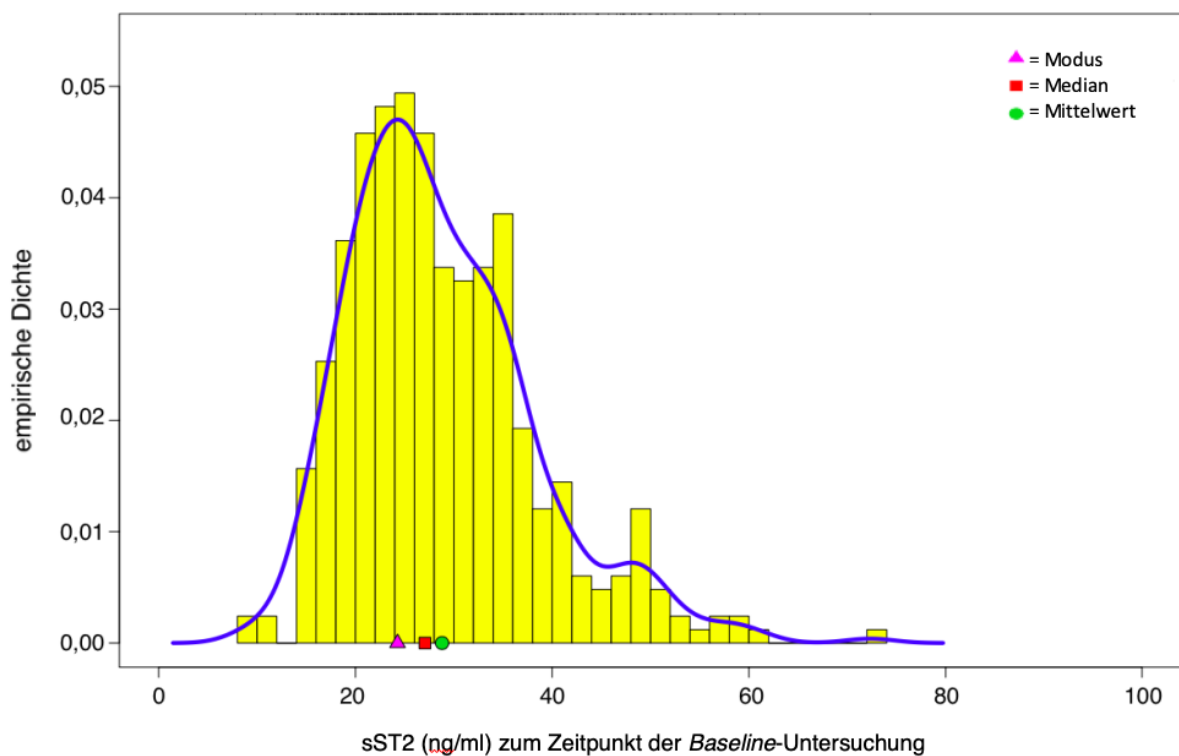
**Abbildung 2: Anzahl der Patienten und sST2-Proben zu den Untersuchungszeitpunkten**

Baseline = Baseline-Untersuchung; F6 = Sechs-Monats-Folgeuntersuchung; F12 = Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung



Die sST2-Serumkonzentrationen, beispielhaft hier zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung, zeigen nahezu eine Normalverteilung mit einem Median bei 27,1 ng/ml (Abbildung 3). In der Sechs- und Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung finden sich ähnliche Verteilungen (Median 25,7 ng/ml und 27,0 ng/ml), diese sind in Abbildung A 1 und Abbildung A 2 im Anhang (S. 75) visualisiert.

Die Einordnung der Patienten nach ihren sST2-Spiegeln der *Baseline*-Untersuchung erfolgte in Quartile, wobei die mittleren beiden Quartile zusammengefasst wurden und so drei Gruppen untersucht wurden (Details in Tabelle 9 S. 29). Die Gruppe der hohen Werte entspricht dabei dem eingangs (1.2.2 S. 14) beschriebenen *Cut-off*-Wert, der in diversen Studien als entscheidende Grenze für schlechteres *outcome* beziffert wurde.



**Abbildung 3:** sST2-Werte zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung

## 3.2 Deskription des Patientenkollektives und sST2 zur *Baseline*-Untersuchung

Nachfolgend werden die zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung gemessenen Serumspiegel von sST2 der Patienten sowie ihre klinischen Charakteristika, körperlichen Trainingszustand, klinische Symptome, Medikation, Laborparameter, Lebensqualität, Echokardiographische Parameter, wie auch Hospitalisierungen und Todesfälle dargestellt. Die Einteilung der Patienten nach ihrem sST2-Wert erfolgt nach den in Tabelle 9 (S. 29) beschriebenen drei Gruppen.

### 3.2.1 Klinische Parameter des Patientenkollektivs

Die klinischen Grundlagen und relevante kardiologische Merkmale des Patientenkollektivs sind nachfolgend in Tabelle 10 aufgeführt. Die Verteilung der Patienten in Therapie- und Placebo-Gruppe sowie die Geschlechterverteilung sind nahezu ausgeglichen.

Auffällig demonstriert sich in der Gruppe der weiblichen Patientinnen die signifikant niedrigeren sST2-Level im Vergleich zu der männlichen Gruppe.

**Tabelle 10: Klinische Grundlagen des Patientenkollektivs**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
Therapie						0,73
Placebo	N (%)	204 (49,2)	51 (48,1)	110 (50,9)	43 (46,2)	
Spironolacton	N (%)	211 (50,8)	55 (51,9)	106 (49,1)	50 (53,8)	
Alter [Jahre]	MW ± SD	66,9 ± 7,6	67,1 ± 7,3	66,5 ± 7,9	67,5 ± 7,5	0,75
Weibliches Geschlecht	N (%)	217 (52)	72 (68)	109 (50)	36 (39)	< 0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	MW ± SD	29,0 ± 3,6	28,8 ± 3,7	29,1 ± 3,6	28,7 ± 3,4	1,00
Systolischer RR [mmHg]	MW ± SD	135 ± 18	134 ± 16	135 ± 19	136 ± 18	0,49
Diastolischer RR [mmHg]	MW ± SD	79 ± 11	78 ± 10	80 ± 11	79 ± 11	0,54
Herzfrequenz [1/min]	MW ± SD	65 ± 12	65 ± 11	65 ± 12	65 ± 15	0,93

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; MW = Mittelwert;

SD = Standardabweichung; BMI = *body mass index*, RR = Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci;

■ = p-Wert < 0,05

### 3.2.2 Herzinsuffizienz: Klassifikation und Symptome

Die Einschlusskriterien für die Aldo-DHF-Studie sahen einen Einschluss nur bei Patienten vor, deren Herzinsuffizienz nach der *New York Heart Association* (Tabelle 2 S. 4) in NYHA Grad II oder III eingeteilt werden konnten. Unsere Patienten befanden sich zum Großteil in NYHA Stadium II, diese hatten in Tendenz eher höhere sST2-Werte, dagegen Patienten in Stadium III eher geringere sST2-Werte.

Außerdem litten Patienten mit niedrigeren sST2-Werten eher an Ödemen. In Tabelle 11 dargestellt, zeigten andere mit Herzinsuffizienz assoziierten Symptome keine signifikanten Auffälligkeiten.

**Tabelle 11: Herzinsuffizienz: Klassifikation und Symptome**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
NYHA Klassifikation						0,08
NYHA II	N (%)	356 (86)	85 (80)	186 (86)	85 (91)	
NYHA III	N (%)	59 (14)	21 (20)	30 (14)	8 (9)	
Ödeme - N (%)	N (%)	164 (40)	51 (48)	77 (36)	36 (39)	0,10
Nykturie - N (%)	N (%)	333 (80)	87 (82)	173 (80)	73 (78)	0,81
Nächtlicher Husten - N (%)	N (%)	61 (15)	20 (19)	28 (13)	13 (14)	0,37
Müdigkeit/ Leistungsschwäche - N (%)	N (%)	246 (59)	66 (62)	128 (59)	52 (56)	0,67

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe;

NYHA II = Patienten mit kardialer Erkrankung und geringer Einschränkung der körperlichen Aktivität, Wohlbefinden in Ruhe. Bei normaler körperlicher Aktivität Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris;

NYHA III = Patienten mit kardialer Erkrankung und merklicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Geringe Belastung führt zur Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris

■ = p-Wert < 0,1

### 3.2.3 Körperliche Belastbarkeit

Bezüglich der körperlichen Trainingstests in der *Baseline*-Untersuchung lassen sich in den durchgeführten Spiroergometrien bei Patienten mit niedrigen sST2-Werten signifikant höhere ATVO<sub>2</sub>-Werte erkennen, passend dazu in Tendenz eine höhere Belastungsstufe bis zur anaeroben Schwelle.

In dem 6-Minuten-Gehtest wiesen Patienten mit kürzeren Gehstrecken signifikant niedrigere sST2-Werten auf. Nachfolgend ist diese Gruppe noch einmal nach Geschlechtern aufgeteilt worden, dabei ergab sich eine Geschlechtsabhängigkeit der zurückgelegten Gehstrecke und es verblieb keine Signifikanz hinsichtlich der sST2-Level.

**Tabelle 12: Körperliche Belastbarkeit**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
Maximale Belastungsstufe [Watt]	MW ± SD	99,7 ± 29,0	94,7 ± 29,0	102,4 ± 30,1	99,4 ± 26,0	0,22
Maximale Belastungsdauer [Sekunden]	MW ± SD	540 ± 174	513 ± 172	553 ± 182	541 ± 157	0,23
<i>Peak</i> VO <sub>2</sub> [mL./min/kg]	MW ± SD	16,3 ± 3,5	16,4 ± 3,6	16,3 ± 3,6	16,3 ± 3,2	0,78
Belastung bei anaerober Schwelle [Watt]	MW ± SD	63,7 ± 24,9	66,4 ± 31,1	63,9 ± 23,6	60,4 ± 19,1	0,09
ATVO <sub>2</sub> [mL./min/kg]	MW ± SD	11,6 ± 3,2	12,3 ± 4,1	11,4 ± 3,0	11,1 ± 2,4	0,006
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> -Slope	MW ± SD	30,3 ± 5,2	30,0 ± 4,6	30,5 ± 5,6	30,4 ± 4,9	0,60
Borg-Skala [Punkte]	MW ± SD	5,38 ± 3,73	5,46 ± 2,13	5,56 ± 4,83	4,87 ± 1,56	0,29
RQ maximal	MW ± SD	1,11 ± 0,12	1,10 ± 0,11	1,12 ± 0,13	1,12 ± 0,12	0,20
6-Minuten-Gehtest [m]	MW ± SD	530 ± 87	513 ± 94	534 ± 88	540 ± 74	0,022
Frauen	MW ± SD	511 ± 93	504 ± 94	510 ± 97	526 ± 80	0,26
Männer	MW ± SD	551 ± 75	532 ± 94	558 ± 70	549 ± 69	0,42

N = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; *Peak* VO<sub>2</sub> = maximale Sauerstoffaufnahme; ATVO<sub>2</sub> = Sauerstoffausschöpfung zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle; V<sub>e</sub>/VCO<sub>2</sub>-Slope = Atemäquivalent/ Verhältnis des maximalen ventilatorischen Gasaustausches zur Kohlendioxid-Produktion; Borg Skala = subj. Einschätzung der Belastung; RQ maximal = maximaler respiratorischer Quotient

■ = p-Wert < 0,05 □ = p-Wert < 0,1

### 3.2.4 Assoziierte Diagnosen und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz

In der Erhebung großer Volks- und kardiologischer Erkrankungen in Tabelle 13 lässt sich beobachten, dass über 90% der Patienten an Hypertension litten, deutlich geringer vertreten sind Komorbiditäten wie eine Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und die koronare Herzerkrankung. Patienten mit niedrigeren sST2-Werten litten in Tendenz häufiger an Hyperlipidämie als Patienten mit höheren sST2-Leveln.

**Tabelle 13: Komorbiditäten**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
KHK	N (%)	168 (40)	38 (36)	87 (40)	43 (46)	0,34
Hypertonie	N (%)	381 (92)	97 (92)	198 (92)	86 (92)	1,00
Hyperlipidämie	N (%)	269 (65)	78 (74)	136 (63)	55 (59)	0,07
Diabetes mellitus	N (%)	69 (17)	16 (15)	32 (15)	21 (23)	0,23
Rauchstatus						0,19
Nicht- Raucher	N (%)	220 (53)	60 (57)	119 (55)	41 (44)	
Früherer Raucher	N (%)	169 (41)	37 (35)	87 (40)	45 (48)	
aktiver Raucher	N (%)	26 (6)	9 (8)	10 (5)	7 (8)	
COPD	N (%)	14 (3)	5 (5)	5 (2)	4 (4)	0,42
Vorhofflimmern	N (%)	21 (5)	3 (3)	14 (6)	4 (4)	0,40
Depression	N (%)	47 (11)	10 (9)	22 (10)	15 (16)	0,28

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; KHK = Koronare Herzerkrankung; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

■ = p-Wert < 0,1

### 3.2.5 Bestehende Medikation

Eine relevante Auswahl der Hausmedikation der Patienten ist in Tabelle 14 dargestellt. Analog des oben beschriebenen > 90%igen Patientenanteils mit Bluthochdruck fand sich bei mehr als Dreiviertel der Patienten eine Medikation von ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, auch eine Medikation anderer klassischer Antihypertonika wurden häufig eingenommen. Etwa die Hälfte der Patienten nahmen Diuretika ein, die leitliniengerecht zur Unterstützung bei stauungsbedingten Symptomen der HFpEF angewendet werden können. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Verknüpfung der Medikamenteneinnahme mit der Höhe der sST2-Werte.

**Tabelle 14: Medikation**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten	N (%)	(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
ACE- Hemmer / AT1-Antagonist	N (%)	320 (77)	80 (75)	168 (78)	72 (77)	0,90
Betablocker	N (%)	299 (72)	77 (73)	154 (71)	68 (73)	0,96
Diuretika	N (%)	226 (54)	59 (56)	109 (50)	58 (62)	0,15
Antikoagulantien	N (%)	57 (14)	12 (11)	27 (12)	18 (19)	0,21
Antidepressiva	N (%)	30 (7)	10 (9)	11 (5)	9 (10)	0,19

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe

### 3.2.6 Labordiagnostik

In der Auswertung der Laborparameter in Tabelle 15 finden sich signifikant niedrigere Harnsäure-Werte bei niedrigeren sST2-Level. Ebenso stellte sich ein nicht signifikanter Zusammenhang von niedrigen Hämoglobin-Werten zu niedrigeren sST2-Werten dar. Nach Geschlechter-Aufschlüsselung beider Werte bleibt kein Zusammenhang bestehen.

**Tabelle 15: Laborparameter**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
NT-proBNP [pg/ml]	Median (IQR)	158 (83 bis 296)	173 (85 bis 261)	151 (81 bis 317)	158 (84 bis 292)	0,51
Kalium [mmol/l]	MW ± SD	4,2±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	0,86
<i>High Density</i> Lipoprotein Cholesterin [mg/dl]	MW ± SD	55 ± 19	55 ± 23	55 ± 18	55±14	0,84
Hämoglobin [g/dl]	MW ± SD	13,8 ± 1,2	13,6 ± 1,1	13,8 ± 1,2	13,9±1,4	0,07
Frauen	MW ± SD	13,3 ± 1,0	13,2 ± 0,9	13,3 ± 1,0	13,2±1,0	0,86
Männer	MW ± SD	14,4 ± 1,2	14,5 ± 1,0	14,4 ± 1,2	14,4±1,4	0,98
GFR nach MDRD [ml/min]	MW ± SD	79 ± 19	76 ± 17	80 ± 20	78±18	0,35
Harnsäure [mg/dl]	MW ± SD	6,1 ± 1,6	5,8 ± 1,5	6,1 ± 1,6	6,5±1,7	0,002
Frauen	MW ± SD	5,7 ± 1,6	5,5 ± 1,5	5,7 ± 1,6	5,9±1,7	0,19
Männer	MW ± SD	6,6 ± 1,5	6,4 ± 1,3	6,6 ± 1,4	6,8±1,6	0,14

N = Anzahl; IQR= Interquartilsabstand; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

GFR= Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease/ vereinfachte Formel zur Berechnung der GFR

■ = p-Wert < 0,05    □ = p-Wert < 0,1

### 3.2.7 Echokardiographische Parameter

Die diagnostisch wichtigen Echokardiographie-Daten der Patienten und die drei sST2-Gruppen finden in Tabelle 16 Darstellung. Für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist eine schwach positive Korrelation von niedrigen Werten zu niedrigeren sST2-Werten erkennbar. Die Durchmesser der linken Vorhöfe in der Endsystole weisen signifikant geringere Werte bei niedrigeren sST2-Konzentrationen auf, ebenso war der LAVI bei niedrigeren sST2-Levels signifikant niedriger.

**Tabelle 16: Echokardiographische Parameter**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
LVEF [%]	MW ± SD	67,4 ± 7,8	67,0 ± 7,2	66,9 ± 7,8	69,1 ± 8,3	0,06
LVD(ED) [mm]	MW ± SD	46,5 ± 6,2	46,2 ± 5,9	46,7 ± 6,1	46,4 ± 6,9	0,84
LVMI – männlich [g/m <sup>2</sup> ]	MW ± SD	101 ± 23	102 ± 22	102 ± 22	98 ± 27	0,35
LVMI – weiblich [g/m <sup>2</sup> ]	MW ± SD	117 ± 31	122 ± 22	114 ± 30	121 ± 36	0,91
LA (endsystolisch) [mm]	MW ± SD	44,3 ± 5,7	42,7 ± 5,1	44,5 ± 5,6	45,5 ± 6,2	0,001
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	MW ± SD	28,1 ± 8,5	26,4 ± 7,5	28,3 ± 8,8	29,8 ± 8,4	0,005
E/e' medial	MW ± SD	12,8 ± 4,0	12,8 ± 4,6	12,6 ± 3,8	13,1 ± 3,9	0,69
E [cm/s]	MW ± SD	73,2 ± 19,5	73,0 ± 20,1	72,5 ± 18,2	75,2 ± 21,6	0,45
e'-medial [cm/s]	MW ± SD	5,92 ± 1,33	5,90 ± 1,28	5,95 ± 1,36	5,90 ± 1,32	0,97
HFpEF nach Paulus Schema	N (%)	216 (52)	51 (48)	114 (53)	51 (55)	0,61

N = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVD(ED) = linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser; LVMI = linksventrikulärer Masseindex; LA = Linker Vorhof; LAVI = linksatrialer Volumenindex; E/e' medial = Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten während der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung gemessen im Gewebedoppler; e'-medial = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit

■ = p-Wert < 0,05    □ = p-Wert < 0,1

### 3.2.8 Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten in Aldo-DHF wurden unter anderem mittels Auszugs des *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) Gesundheitsfragebogen und *36-Item Short Form Health Survey* erhoben. In Tabelle 17 sind Ergebnisse der sST2-Gruppen dargestellt, es fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen sST2-Gruppen.

**Tabelle 17: Lebensqualität**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
PHQ-9 Gesundheitsfragebogen [Punkte]	MW ± SD	5,7 ± 4,1	5,6 ± 3,7	5,6 ± 4,3	5,9 ± 4,2	0,66
SF-36 Gesundheitsfragebogen [Punkte]	MW ± SD	63 ± 22	61 ± 24	62 ± 22	64 ± 21	0,37

N = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; PHQ-9 = Depressionsmodul des *Patient Health Questionnaire*; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey

### 3.3 Hospitalisierungs- und Todesinformationen

Von 415 in dieser Subanalyse untersuchten Patienten der Aldo-DHF-Studie verstarb keiner der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr. Lediglich eine Person kam zwischen dem 12. und 15. Monat zu Tode.

In einer Folgeuntersuchung von Aldo-DHF nach zehn Jahren wurden darüberhinausgehende Daten der Mortalität erhoben, diese wurden mit den sST2-Daten in Tabelle 18 verknüpft. Lediglich eine von 16 Personen starb innerhalb der 10 Jahren an einer kardialen Genese, der überwiegende Teil verstarb an anderen Erkrankungen.

**Tabelle 18: Todesinformationen, nach 10 Jahren erhoben**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
Verstorbene	N (%)	16 (3,9)	3 (2,8)	9 (4,2)	4 (4,3)	0,84
Todesinformation durch						0,20
Klinik	N (%)	6 (37,5)	2 (66,7)	1 (11,1)	3 (75,0)	
Arzt	N (%)	2 (12,5)	--	1 (11,1)	1 (25,0)	
Angehörige	N (%)	6 (37,5)	1 (33,3)	5 (55,6)	--	
andere	N (%)	2 (12,5)	--	2 (22,2)	--	
Ort des Todes	N (%)					
Klinik, > 24h nach Aufnahme	N (%)	8 (50,0)	3 (100,0)	2 (22,2)	3 (75,0)	
außerhalb der Klinik	N (%)	5 (31,2)	--	4 (44,4)	1 (25,0)	
unbekannt	N (%)	3 (18,8)	--	3 (33,3)	--	
primärer Todesgrund						0,29
kardial	N (%)	1 (6,2)	--	1 (11,1)	--	
nicht kardial	N (%)	9 (56,2)	3 (100,0)	3 (33,3)	3 (75,0)	
unbekannt	N (%)	6 (37,5)	--	5 (55,6)	1 (25,0)	
kardiale Gründe						
Myokardinfarkt	N (%)	1 (100,0)	--	1 (100,0)	--	
nicht kardiale Gründe						
Tumor	N (%)	6 (66,7)	3 (100,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	
cerebraler Insult	N (%)	1 (11,1)	--	--	1 (33,3)	
Lungenembolie	N (%)	1 (11,1)	--	1 (33,3)	--	
andere nichtkardiale Ursache	N (%)	1 (11,1)	--	--	1 (33,3)	
plötzlicher Tod		2 (12,5)	--	2 (22,2)	--	1,00
Zeitlicher Zusammenhang						0,34
kein zeitlicher Zusammenhang mit Intervention	N (%)	11 (68,8)	3 (100,0)	5 (55,6)	3 (75,0)	
unbekannt	N (%)	5 (31,2)	--	4 (44,4)	1 (25,0)	

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe

Die Zeitpunkte der Erst-Hospitalisierungen aller Ursachen und Todesfällen sowie die sST2-Werte innerhalb von zwölf Monaten sind in Tabelle 19 analysiert. Insgesamt wurden



innerhalb des Studienzeitraums 98 Patienten hospitalisiert. Die Abschlussuntersuchung fand nicht immer exakt zu dem Zeitpunkt des zwölften Monats nach Studienbeginn statt, im 12.-15. Monat wurden zusätzlich 4 Patienten hospitalisiert und eine Person verstarb. Keine der analysierten Hospitalisierungs- oder Todesinformationen zu 12 oder 15 Monaten erbringt signifikante Unterschiede zwischen den sST2-Werten.

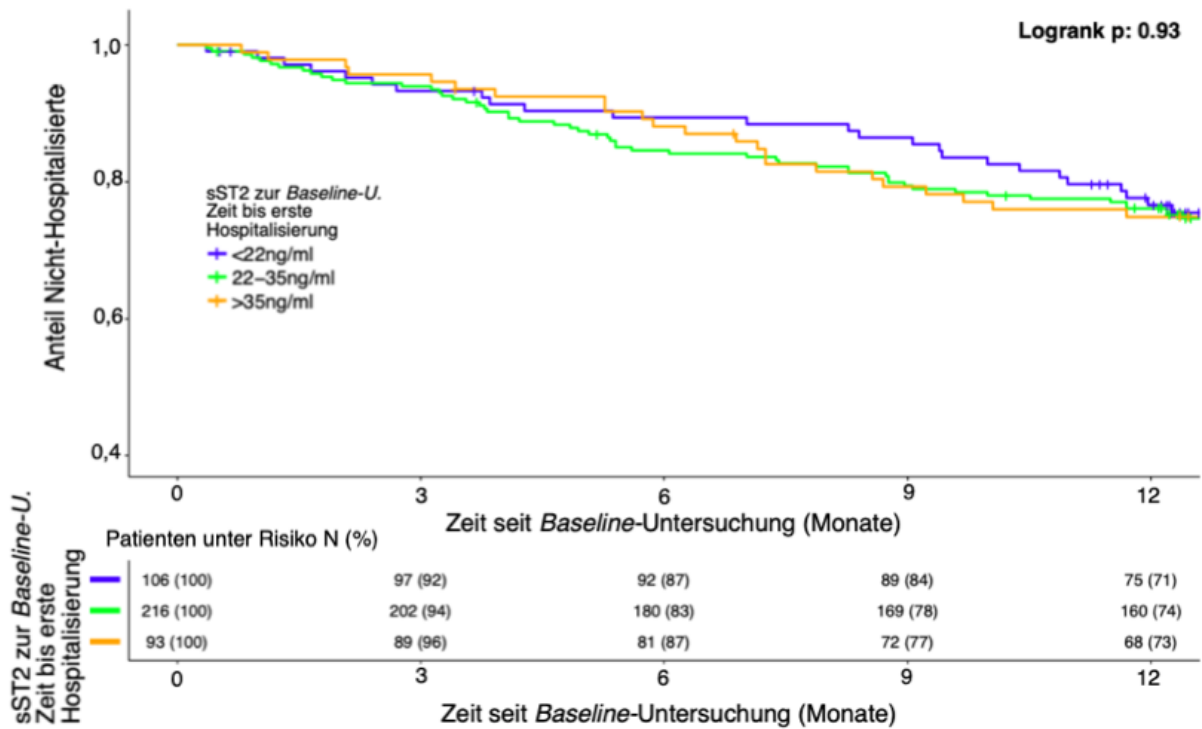
**Tabelle 19: Endpunktinformationen bis 12 Monate**

sST2 [ng/ml] zum Zeitpunkt der <i>Baseline</i> -Untersuchung		Total	< 22 ng/ml	22-35 ng/ml	> 35 ng/ml	p-Wert
Anzahl der Patienten		(N = 415)	(N = 106)	(N = 216)	(N = 93)	
Erste Hospitalisierung						
Status	N (%)	98 (23,6)	24 (22,6)	51 (23,6)	23 (24,7)	0,93
Zeit (Monat)	MW ± SD	10,3 ± 3,3	10,5 ± 3,3	10,2 ± 3,4	10,3 ± 3,2	0,65
Zeit (Monat)	Median (IQR)	12,0 (10,7 - 12,0)	12,0 (11,4 - 12,0)	12,0 (10,4 - 12,0)	12,0 (9,2 - 12,0)	
Erste Hospitalisierung bei Hospitalisierten						
Zeit (Monat)	MW ± SD	5,8 ± 3,4	6,6 ± 4,0	5,2 ± 3,2	6,1 ± 3,0	0,57
Zeit (Monat)	Median (IQR)	5,4 (3,1 - 8,7)	7,6 (2,6 - 10,1)	4,8 (2,9 - 8,1)	6,3 (3,7 - 8,2)	
Tod						
Status	N (%)	--	--	--	--	1
Zeit (Monat)	MW ± SD	11,7 ± 1,6	11,6 ± 2,0	11,8 ± 1,5	11,7 ± 1,4	0,43
Zeit (Monat)	Median (IQR)	12,0 (12,0 - 12,0)	12,0 (12,0 - 12,0)	12,0 (12,0 - 12,0)	12,0 (12,0 - 12,0)	
Tod oder Hospitalisiert						
Status	N (%)	98 (23,6)	24 (22,6)	51 (23,6)	23 (24,7)	0,93
Zeit (Monat)	MW ± SD	10,3 ± 3,3	10,5 ± 3,3	10,2 ± 3,4	10,3 ± 3,2	0,65
Zeit (Monat)	Median (IQR)	12,0 (10,7 - 12,0)	12,0 (11,4 - 12,0)	12,0 (10,4 - 12,0)	12,0 (9,2 - 12,0)	

N = Anzahl; N (%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand

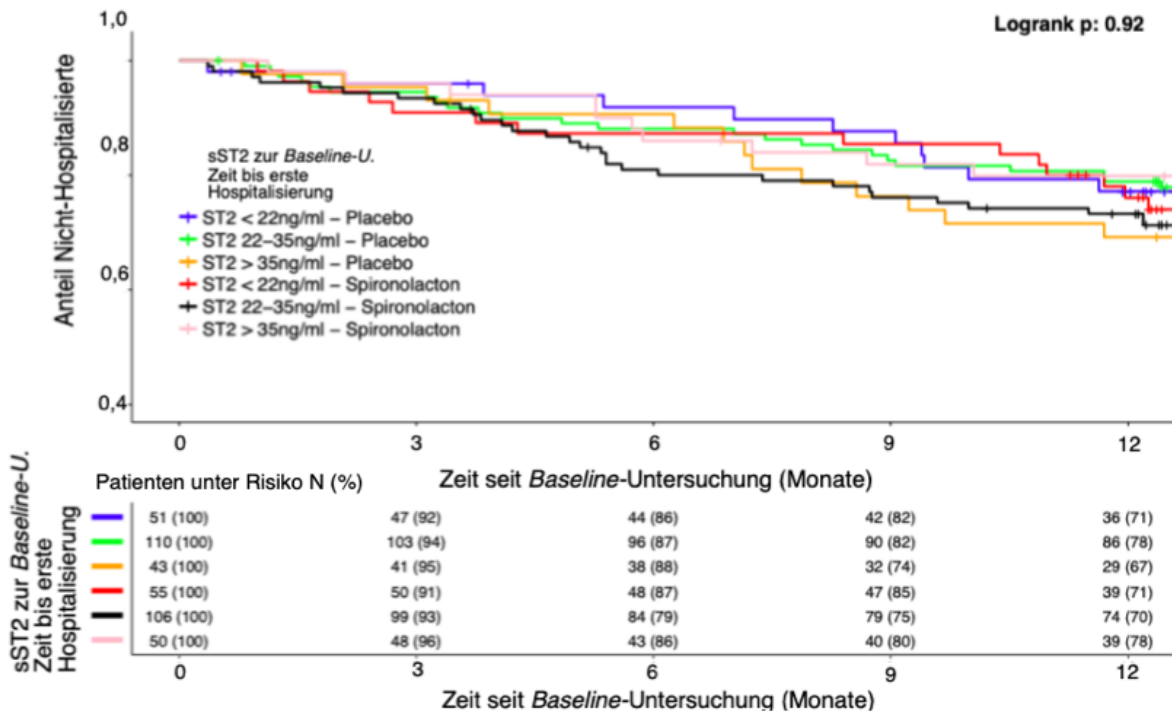
In der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung und den drei sST2-Gruppen in Abbildung 4, sowie bei nochmaliger Unterteilung in Therapie- und Placebo-Gruppe in Abbildung 5 mittels Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich optisch eine leichte Tendenz in den niedrigen sST2-Gruppen zu geringeren Hospitalisierungsraten. Am Anfang und Ende des Beobachtungszeitraumes sind jedoch wenig Unterschiede erkennbar, sowohl in Hinblick auf die sST2-Level als auch zwischen Spironolacton- und Placebo-Gruppe. Auch die Ergebnisse der *Logrank*-Analysen weisen auf keine signifikanten Unterschiede der Gruppen hin ( $p = 0,93$  und  $p = 0,92$ ). Insgesamt wurden etwa 24% aller Patienten in 12 Monaten ein- oder mehrmals hospitalisiert, sodass in den Gruppen nach einem Jahr je etwa 76% Nicht-Hospitalisierte verbleiben.

Im Unterschied zu den Graphen werden in den Tabellen unter den Kaplan-Meier-Kurven der Abbildung 4 und Abbildung 5 zusätzlich zu den Patienten, die nicht hospitalisiert wurden, auch die Studienabbrecher aufgeführt.



**Abbildung 4: Zeit bis zur Ersthospitalisierung der sST2-Gruppen**

N (%) = prozentualer Anteil der Patienten unter Risiko in der Analysegruppe zum jeweiligen Zeitpunkt



**Abbildung 5: Zeit bis zur Ersthospitalisierung der sST2-Gruppen und Therapie-Gruppen**

N (%) = prozentualer Anteil der Patienten unter Risiko in der Analysegruppe zum jeweiligen Zeitpunkt

Die Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen den Anteil der Nicht-Hospitalisierten im Verlauf des Beobachtungszeitraums für drei Gruppen: je ein Graph repräsentiert die Patienten, deren sST2-Werte sich von *Baseline*-Untersuchung zur Nachfolgeuntersuchung gleichbleibend (90-110%), abfallend ( $\leq 90\%$ ) oder ansteigend ( $\geq 110\%$ ) verhielten. Vor allem im Vergleich der Werte von der *Baseline*-Untersuchung bis zur Sechs-Monats-Folgeuntersuchung wurden Patienten mit ansteigenden sST2-Werten etwas seltener hospitalisiert und Patienten mit gleichbleibenden Werten häufiger, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß ( $p = 0,34$ ). Auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr finden sich keine eindeutigen Unterschiede der drei Gruppen.

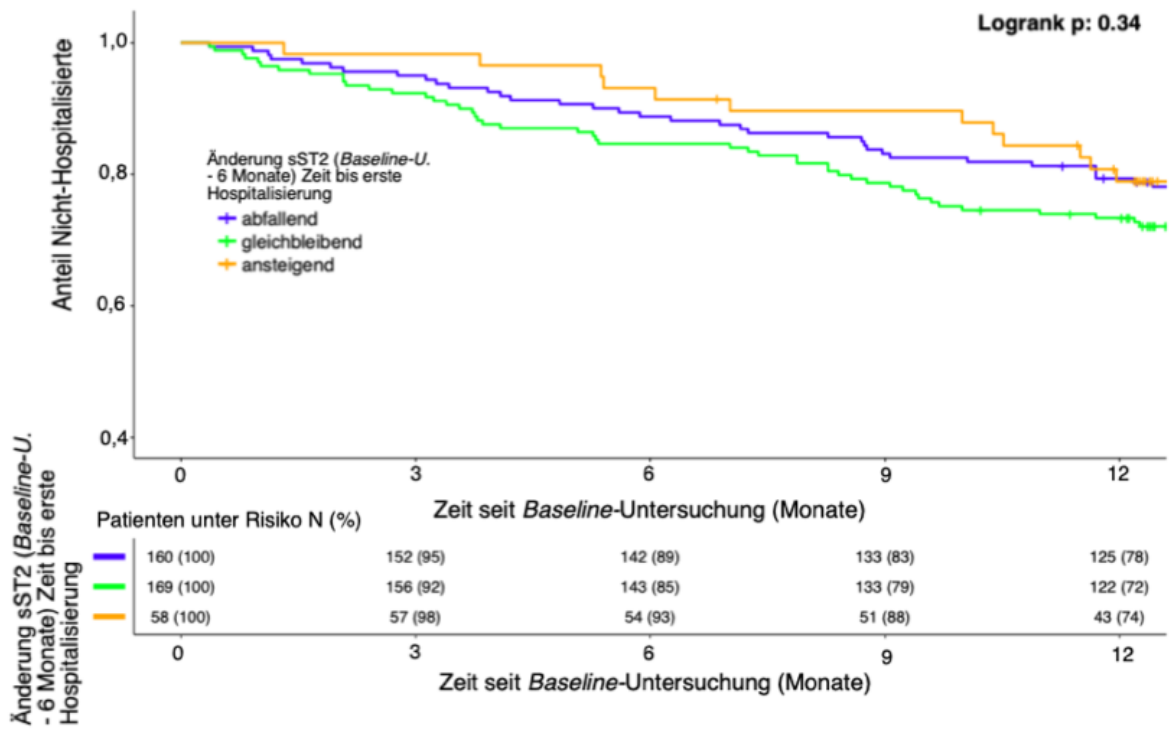


Abbildung 6: Zeit bis zur Ersthospitalisierung bei Änderung des sST2-Wertes von *Baseline*-Untersuchung bis zur F6

N (%) = prozentualer Anteil der Patienten unter Risiko in der Analysegruppe zum jeweiligen Zeitpunkt

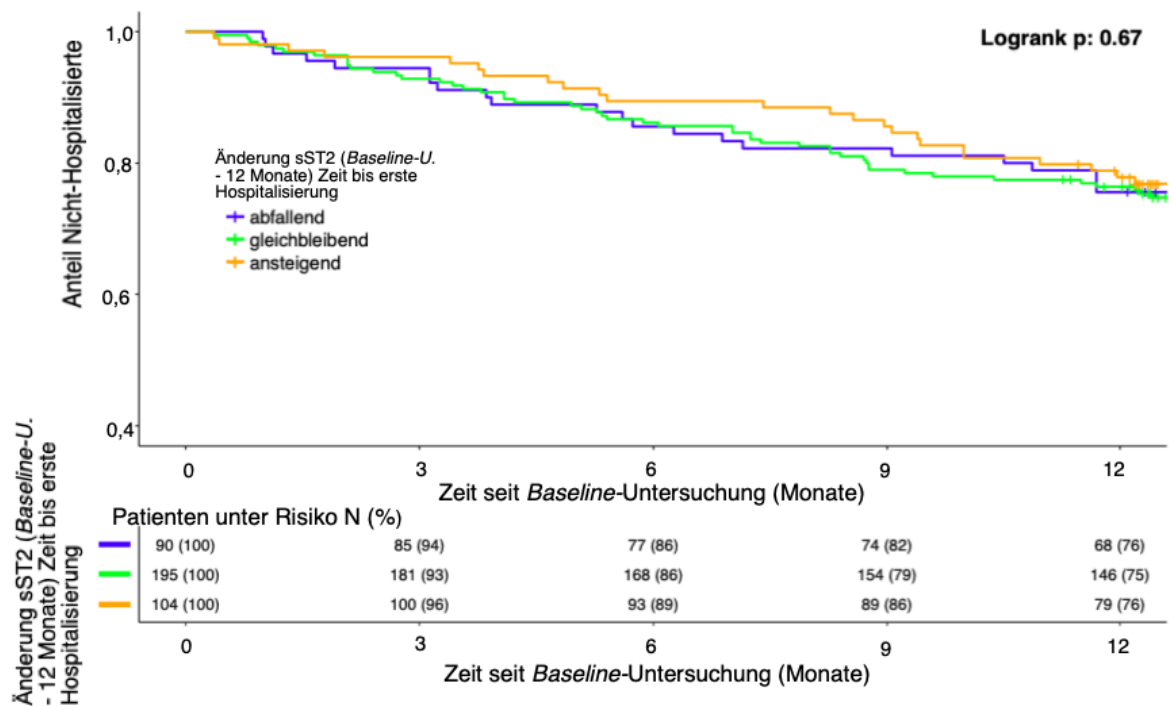


Abbildung 7: Zeit bis zur Ersthospitalisierung bei Änderung des sST2-Wertes von *Baseline*-Untersuchung bis zur F12

N (%) = prozentualer Anteil der Patienten unter Risiko in der Analysegruppe zum jeweiligen Zeitpunkt

### 3.4 Korrelation des Geschlechts und anderer *Baseline*-Parameter und ihre Assoziationen auf sST2 der *Baseline*-Untersuchung

Die in 3.2 dargestellten Parameter ATVO<sub>2</sub>, erreichte Meter im 6-Minuten-Gehtest, Hyperlipidämie, Hämoglobin, Harnsäure, sowie die LVEF, LA und LAVI, die sich als signifikant sowie hinweisgebend erwiesen haben (unter 8 Prozent Überschreitungswahrscheinlichkeit), wurden einzeln auf ihre Geschlechtsabhängigkeit überprüft. Es ergibt sich, dass nur ATVO<sub>2</sub>, Harnsäure, LVEF und LAVI einen vom Geschlecht unabhängigen Einfluss auf sST2 haben, dies ist in Tabelle 20 ersichtlich. Außerdem lässt sich erkennen, dass bei männlichen Patienten der sST2-Wert durchschnittlich um 3,7 ng/ml (Konfidenzintervall/KI [1,92;5,52]) höher liegt als bei weiblichen.

Die folgenden Modelle wurden multivariat mithilfe eines GLMs analysiert, um auch Korrelationen zwischen o.g. *Baseline*-Parametern untereinander aufzudecken.

Die Zeile *Intercept* in jedem Modell gibt einen Achsenabschnitt an; Ergo den Schätzwert, den eine weibliche Patientin ohne die anderen Merkmale bzw. bei Ausmaß 0 des Merkmals des Modells als sST2-Wert aufweisen würde.

**Tabelle 20: Abhängigkeit der Geschlechtszuordnung einzelner *Baseline*-Parameter auf sST2**

Variable	Schätzwert [95%-KI]	p-Wert
<b>Modell 1: sST2 &amp; Geschlecht</b>		
( <i>Intercept</i> )	27,03 [25,79;28,28]	< 0,001
Männlich	3,72 [1,92;5,52]	< 0,001
<b>Modell 2: sST2 &amp; Geschlecht &amp; ATVO<sub>2</sub></b>		
( <i>Intercept</i> )	30,41 [26,98;33,83]	< 0,001
Männlich	3,86 [2,06;5,67]	< 0,001
per 1mL./min/kg höheres ATVO <sub>2</sub>	-0,30 [-0,58;-0,02]	0,038
<b>Modell 3: sST2 &amp; Geschlecht &amp; 6MWT</b>		
( <i>Intercept</i> )	22,62 [17,03;28,21]	< 0,001
Männlich	3,35 [1,49;5,20]	< 0,001
per 100m mehr im 6MWT	0,87 [-0,20;1,93]	0,11
<b>Modell 4: sST2 &amp; Geschlecht &amp; Hyperlipidämie</b>		
( <i>Intercept</i> )	28,14 [26,45;29,82]	< 0,001
Männlich	3,89 [2,08;5,69]	< 0,001
Hyperlipidämie	-1,83 [-3,72;0,05]	0,06

– Fortsetzung Tabelle 20 –

Variable	Schätzwert [95%-KI]	p-Wert
<b>Modell 5: sST2 &amp; Geschlecht &amp; Hämoglobin</b>		
( <i>Intercept</i> )	31,52 [20,47;42,56]	< 0,001
Männlich	4,21 [2,17;6,25]	< 0,001
per 1 mg/dl höheres Hämoglobin	-0,35 [-1,17;0,48]	0,41
<b>Modell 6: sST2 &amp; Geschlecht &amp; Harnsäure</b>		
( <i>Intercept</i> )	22,65 [19,09;26,22]	< 0,001
Männlich	2,99 [1,10;4,87]	0,002
per 10 mg/dl höhere Harnsäure	7,78 [1,89;13,67]	0,010
<b>Modell 7: sST2 &amp; Geschlecht &amp; LVEF</b>		
( <i>Intercept</i> )	13,59 [5,62;21,56]	0,001
Männlich	4,11 [2,32;5,91]	< 0,001
per 10% höheres LVEF	1,96 [0,81;3,12]	0,001
<b>Modell 8: sST2 &amp; Geschlecht &amp; LA (endsystolisch)</b>		
( <i>Intercept</i> )	21,54 [14,09;28,99]	< 0,001
Männlich	3,07 [1,08;5,07]	0,003
per 1mm höheres LA (endsystolisch)	0,13 [-0,04;0,31]	0,14
<b>Modell 9: sST2 &amp; Geschlecht &amp; LAVI</b>		
( <i>Intercept</i> )	24,06 [20,91;27,21]	< 0,001
Männlich	3,45 [1,63;5,28]	< 0,001
per 1ml/m <sup>2</sup> höheres LAVI	0,11 [0,00;0,22]	0,045

KI = Konfidenzintervall; *Intercept* = Achsenabschnitt; ATVO<sub>2</sub> = Sauerstoffausschöpfung zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle; 6MWT = Sechs-Minuten-Gehtest; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI = linksatrialer Volumenindex

■ = p-Wert < 0,05    □ = p-Wert < 0,1

In Tabelle 21 ist das Modell 10 veranschaulicht, in welches die sich in Tabelle 20 als signifikant erwiesenen univariat getesteten Variablen miteinbezogen wurden. Wiederum auf signifikante Parameter reduziert, lässt sich in dem Endmodell 11 in Tabelle 22 beobachten, dass der sST2-Wert teilweise über das Geschlecht, den Harnsäure Spiegel, die LVEF und den LAVI bestimmt werden kann.

Laut dieser Analyse haben Männer im Durchschnitt 3,1 ng/ml (KI [1,22; 5,01]) höhere sST2-Spiegel als Frauen. Auch in Bezug auf die Harnsäurewerte des Patienten, der LVED und der LAVI finden sich statistisch darstellbare Erhöhungen der sST2-Spiegel pro Einheit des Parameters.

**Tabelle 21: Korrelation von *Baseline*-Parametern und sST2**

Variable	Schätzwert [95%-KI]	p-Wert
Modell 10: sST2 & Geschlecht & ATVO <sub>2</sub> & Harnsäure & Hyperlipidämie & LVEF & LAVI		
( <i>Intercept</i> )	9,94 [-0,99; 20,87]	0,07
Männlich	3,41 [1,49; 5,32]	0,001
pro 1mL./min/kg höheres ATVO <sub>2</sub>	-0,17 [-0,46; 0,12]	0,26
pro 10 mg/dl höhere Harnsäure	7,30 [1,45; 13,16]	0,015
Hyperlipidämie	-1,65 [-3,52; 0,23]	0,09
pro 10% höheres LVEF	1,90 [0,72; 3,07]	0,002
pro 1ml/m <sup>2</sup> höheres LAVI	0,11 [-0,00; 0,21]	0,05

KI = Konfidenzintervall; *Intercept* = Achsenabschnitt; ATVO<sub>2</sub> = Sauerstoffausschöpfung zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI = Linksatrialer Volumenindex

■ = p-Wert < 0,05    □ = p-Wert < 0,1

**Tabelle 22: Korrelation von *Baseline*-Parametern und sST2 (erweitert)**

Variable	Schätzwert [95%-KI]	p-Wert
Modell 11: sST2 & Geschlecht & Harnsäure & LVEF & LAVI		
( <i>Intercept</i> )	5,52 [-3,79; 14,83]	0,25
Männlich	3,11 [1,22; 5,01]	0,001
pro 10 mg/dl höhere Harnsäure	7,88 [2,06; 13,70]	0,008
pro 10% höheres LVEF	2,03 [0,87; 3,18]	0,001
pro 1ml/m <sup>2</sup> höheres LAVI	0,12 [0,01; 0,23]	0,031

KI = Konfidenzintervall, *Intercept* = Achsenabschnitt; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI = Linksatrialer Volumenindex

■ = p-Wert < 0,05

### 3.5 Vergleich der sST2-Werte im Jahresverlauf

Die nachfolgende Abbildung 8 behandelt die sST2-Werte derjenigen 376 Patienten, deren Proben zu allen drei Zeitpunkten (*Baseline*-Untersuchung, F6 und F12) auswertbar waren.

Es werden die schon bekannten drei Gruppen der sST2-Werte verwendet, sowie zusätzlich eine Einteilung in Kontroll- und Therapie-Gruppe vorgenommen, sodass sechs Patientengruppen abgebildet werden. Die Darstellungen der *Boxplots* stellen die Mediane und zugehörige Interquartilsabstände (25.-75. Perzentile) dar. In der Abbildung findet die Änderung der sST2-Werte von der *Baseline*-Untersuchung zur Sechs-Monats-Folgeuntersuchung sowie zur Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung hinsichtlich der sechs untersuchten Gruppen Darstellung.

Im Vergleich zu der *Baseline*-Untersuchung zeigen sich in nahezu allen Gruppen fallende sST2-Werte in der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung. In der Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung bestätigt sich dieser Trend nur in den Gruppen mit sST2-Werten über 35 ng/ml, die sST2-Werte der restlichen vier Gruppen steigen im Vergleich zur *Baseline*-Untersuchung.

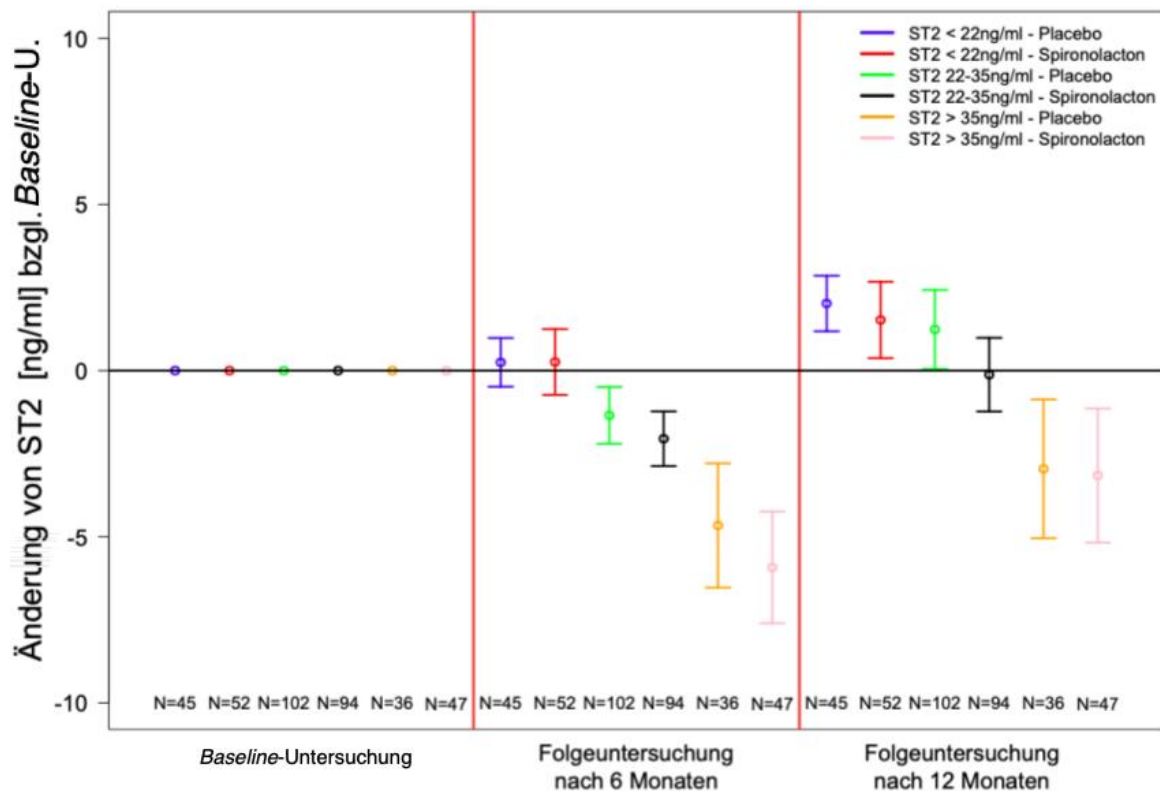


Abbildung 8: sST2- Änderungswerte im Jahresverlauf

N = Anzahl der Patienten in der Gruppe



### 3.6 Uni- und Multivariate Analyse des sST2-Wertes im Zusammenhang mit der Zeit, Kovariablen und Endpunktinformationen

In den letzten Modellen Tabelle 23, Tabelle 24 und Tabelle 25 werden die Größen der sST2-Werte unter Berücksichtigung der Änderung der Werte über Zeit jedes einzelnen Patienten betrachtet. Für die Berechnungen in diesem GLMM konnten alle sST2-Daten berücksichtigt werden, auch Werte derjenigen Patienten, bei denen die Messwerte nicht von allen Studienvisiten komplett vorliegen.

Die Patienten wurden als zufällige Variable gewählt, fixe Variablen sind in den univariaten Modellen (Tabelle A 1 im Anhang S. 76) die Kovariablen Alter, Therapie-Gruppe, Geschlecht und Zeitpunkt und im multivariaten Modell (Tabelle 23) zusätzlich Harnsäure, LVEF, LAVI, E/e' und *Peak* VO<sub>2</sub>.

Es ist erkennbar, dass etwa 80% der Variation der sST2-Werte über die Unterschiedlichkeit der Patienten beschrieben werden können (Pat/Pat) und nur etwa 20% (Ergo 4,5x weniger) über die Unterschiede zwischen den Patienten (Residuum).

#### 3.6.1 Einfluss von Zeit, Geschlecht, Therapie-Gruppe und Alter auf den sST2-Wert

In der univariaten Analyse des Einflusses der Kovariablen auf den sST2-Spiegel bzw. Verlauf, wies das männliche Geschlecht ein signifikant höheres sST2 (3,7 ng/ml) auf, zudem waren die sST2-Werte in der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung im Vergleich zur *Baseline*-Untersuchung erniedrigt, die Tabelle A 1 ist im Anhang (S. 76) zu finden.

#### 3.6.2 Einfluss und Zusammenhang von Zeit, Geschlecht, Harnsäure, LVEF, LAVI, E/e' und *Peak* VO<sub>2</sub> auf den sST2-Wert

Analog zu dem vorherigen Modell zur Prüfung der Geschlechtsabhängigkeit (Tabelle 22) wurden die im univariaten Modell verwendeten Kovariablen im nächsten Schritt (Tabelle 23) mithilfe eines multivariaten Modells analysiert. Außerdem wurden die Endpunkte der Aldo-DHF-Studie E/e' und *Peak* VO<sub>2</sub> integriert. Auch hier zeigt sich eine signifikante Erhöhung von sST2 bei männlichen Patienten im Vergleich zu weiblichen, sowie insgesamt ein Absinken des gemessenen sST2 zum Messzeitpunkt der F6 im Vergleich zur *Baseline*-Untersuchung.

Zudem ist eine Erhöhung des sST2 pro entsprechende Einheit der Harnsäure, LVEF und LAVI des Patienten zum Messzeitpunkt darstellbar, diese sind unabhängig von den jeweils anderen im Modell enthaltenen Parametern.

**Tabelle 23: Multivariates Modell mit Zeit, Geschlecht, Harnsäure, LVEF, LAVI, E/e' und Peak VO<sub>2</sub> als Auswirkungen auf den sST2-Wert**

Modell 16		
ZUFÄLLIGE VARIABLEN		
Variable	Schätzung des Einflussfaktors	Innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	62,27	0,813
Residuum	14,29	
FIXE VARIABLEN		
• Gesamtheit		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
Zeit	742	< 0,001
Geschlecht: Männlich	365	0,002
Harnsäure	365	0,005
LVEF	365	0,009
LAVI	365	0,029
E/e'	365	0,72
Peak VO <sub>2</sub>	365	0,77
• Parameter Schätzungen		
Variable	Schätzungswert [95%-KI	p-Wert
(Intercept)	10,41 [0,01; 21,11]	0,05
Zeit: F6 vs. <i>Baseline</i> -Untersuchung	-2,01 [-2,57; -1,47]	< 0,001
Zeit: F12 vs. <i>Baseline</i> -Untersuchung	0,07 [-0,47; 0,61]	0,8
Männlich	3,01 [1,05; 4,95]	0,002
pro 10 mg/dl höhere Harnsäure	0,79 [0,26; 1,28]	0,005
pro 10 % höheres LVEF	1,47 [0,40; 2,59]	0,009
pro 1 ml/m <sup>2</sup> höheres LAVI	1,18 [0,12; 2,20]	0,029
pro 1,0 höheres E/e'	-0,04 [-0,29; 0,18]	0,72
Pro 1 ml/min/kg höheres Peak VO <sub>2</sub>	-0,04 [-0,31; 0,23]	0,77

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI = linksatrialer Volumenindex; E/e' = Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten während der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung gemessen im Gewebedopp-ler; Peak VO<sub>2</sub> = maximale Sauerstoffaufnahme; F6/F12: Folgeuntersuchung nach 6/12 Monaten

■ = p-Wert < 0,05    □ = p-Wert < 0,1

### 3.6.3 Einfluss und Zusammenhang von Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe auf die Endpunkte E/e' und Peak VO<sub>2</sub>

Eine weitere multivariate Analyse stellt den Einfluss von Therapie-Gruppe und sST2-Wert auf den E/e'-Wert zu verschiedenen Zeitpunkten in Tabelle 24 dar.

Wiederum nur etwa 30% der Variabilität der E/e'-Werte der Patienten ist über die erhobenen Parameter erklärbar, die restlichen 70% über die Variabilität der Patienten selbst. Das *Intercept* gibt den geschätzten E/e'-Wert an, den ein Patient nach 12 Monaten Therapie mit Spironolacton in der Abschlussuntersuchung aufwies.

Das E/e' fiel in der Therapie-Gruppe von der *Baseline* zur Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung etwa 0,6 Punkte ab. In der Placebo-Gruppe stieg der E/e'-Wert innerhalb

der 12 Monate insgesamt etwas an und war im Verlauf auch durchschnittlich höher als in der Therapie-Gruppe. Die Höhe des sST2-Wertes zeigte laut Analyse keinerlei Einfluss auf die Höhe des gemessenen E/e'-Wertes.

**Tabelle 24: Multivariates Modell mit Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe und Auswirkungen auf E/e'**

<b>Modell 16</b>		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung des Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	11,94	0,717
Residuum	4,72	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
sST2	1030	0,89
Zeit: Verum	712	< 0,001
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzungswert [95%-KI]	p-Wert
(Intercept)	12,15 [11,10; 13,19]	< 0,001
Pro 1 ng/ml sST2 mehr	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,89
Zeit: Bas: Therapie /Placebo	0,66 [-0,17; 1,45]	0,12
Zeit: F6: Therapie /Placebo	1,13 [0,26; 1,92]	0,008
Zeit: F12: Therapie /Placebo	1,49 [0,65; 2,31]	< 0,001
Zeit: Bas: Therapie /Verum	0,57 [0,12; 1,04]	0,010
Zeit: F6: Therapie /Verum	-0,15 [-0,60; 0,29]	0,50

KI = Konfidenzintervall, E/e' = Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten während der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung gemessen im Gewebedoppler; Bas= *Baseline*; F6/F12: Folgeuntersuchung nach 6/12 Monaten

■ = p-Wert < 0,05

Eine ähnliche Analyse wird in Tabelle 25 für den zweiten Endpunkt dargestellt: In diesem Fall gibt das *Intercept* den *Peak* VO<sub>2</sub>-Wert an, den Patienten nach 12 Monaten in der Abschlussuntersuchung nach Therapie mit Spironolacton durchschnittlich in der Spiroergometrie erzielten.

Der *Peak* VO<sub>2</sub>-Wert war in der Therapie-Gruppe zum Zeitpunkt der *Baseline* und F6 etwa 0,6-0,8 ng/ml niedriger, in der Placebo-Gruppe zeigten sich keine Signifikanzen.

Es lässt sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Höhe des sST2-Wertes auf die Höhe des *Peak* VO<sub>2</sub>-Wertes feststellen.

**Tabelle 25: Multivariates Modell mit Zeit, sST2 und Therapie-Gruppe und Auswirkungen auf *Peak*VO<sub>2</sub>**

<b>Modell 17</b>		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung d. Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	10,22	0,634
Residuum	5,90	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
sST2	893	0,96
Zeit:Verum	733	0,010
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzungswert [95%-KI]	p-Wert
(Intercept)	16,89 [15,87;17,93]	< 0,001
Pro 1 ng/ml sST2 mehr	-0,00 [-0,03;0,03]	0,96
Zeit: Bas: Therapie /Placebo	-0,49 [-1,35;0,33]	0,24
Zeit: F6: Therapie /Placebo	-0,55 [-1,39;0,26]	0,20
Zeit: F12: Therapie /Placebo	-0,00 [-0,83;0,84]	0,99
Zeit: Bas: Therapie /Verum	-0,59 [-1,11;-0,08]	0,021
Zeit: F6: Therapie /Verum	-0,79 [-1,30;-0,31]	0,002

*Peak* VO<sub>2</sub> = maximale Sauerstoffaufnahme, KI = Konfidenzintervall; Bas= *Baseline*; F6/F12: Folgeuntersuchung nach 6/12 Monaten

■ = p-Wert < 0,05

## 4 Diskussion

Dieses Kapitel interpretiert die Ergebnisse der Laborbestimmungen von sST2 in der Aldo-DHF-Studie. Vergleichbare Studien zur HFpEF und HFrEF stellten bislang die Thesen auf, dass in stärker fortgeschrittenen Krankheitsstadien, bei kardiovaskulären Risikofaktoren und erhöhtem Mortalitätsrisiko auch höhere sST2-Werte auftreten. Jene werden anhand vorliegender Ergebnisse in diesem Kapitel verglichen und diskutiert.

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Diese Arbeit stellt eine weitergehende Auswertung der von 2007-2011 multizentrisch erhobenen Aldo-DHF-Studie in Zusammenhang mit den 2017 analysierten Werten des löslichen ST2 der konservierten Laborproben der Teilnehmer dar.

In der *Baseline*-Analyse des sST2 mit den Patientencharakteristika konnten insgesamt wenige signifikante Korrelationen in Bezug auf Basisdaten, klinischen Symptomen und Komorbiditäten der HFpEF gezeigt werden. Höhere sST2-Werte fanden sich bei Männern, bei Patienten mit geringerer körperlicher Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie, sowie echokardiographisch größeren Vorhöfen und damit Herzen, die einem stärkerem Remodelling unterzogen waren.

Im temporären Verlauf von zwölf Monaten zeigte sich weder in der Therapie-Gruppe mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton, noch in der Kontrollgruppe klar richtunggebende Veränderungen der sST2-Werte, gleichermaßen nicht für die drei Gruppen der unterschiedlichen sST2-Level.

Als unabhängige Faktoren erhöhten das männliche Geschlecht, ein hoher Harnsäurespiegel sowie ein erhöhter LAVI und die LVEF den sST2-Wert um definierte Größen. Die primären Endpunkte der Aldo-DHF-Studie  $E/e'$  und  $Peak\ VO_2$  waren nicht mit sST2 assoziierbar.

Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten waren in Hinblick auf sST2-Werte, Veränderung der sST2-Werte und Zugehörigkeit der Therapie-Gruppe nicht eindeutig vorhersehbar.

### 4.2 sST2 in HFpEF und Interaktionen mit Patientencharakteristika

#### 4.2.1 Studiendesign von Aldo-DHF und andere HFpEF-Studien

Nur im Zusammenhang mit dem Studiendesign ist die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse und der Vergleich mit anderen Studien möglich und sinnvoll.

Die Untersuchungsmethode der verwendeten randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie gilt als Goldstandard für die Prüfung von Arzneimitteln in Bezug auf Verträglichkeit und Wirksamkeit (Röhrig et al. 2009).

Einen weiteren Vorteil des Studiendesigns stellt die multizentrische Ausrichtung (10 Zentren in Deutschland/Österreich) dar, wodurch die Ortsabhängigkeit der Ergebnisse wie auch mögliche Untersucherabhängige Fehler verringert wurden.

Die hohe Fallzahl der Studie mit insgesamt 422 Patienten stellt eine große Stärke dieser Studie dar, die klinisch relevante Signifikanzunterschiede feststellen lässt.

Weitere Vorteile dieser Studie sind die klar definierten Diagnosekriterien der HFpEF angelehnt an Paulus et al (2007) (Tabelle 7 S. 27). Auch die klaren Einschluss- und Ausschlusskriterien, die das Vorhandensein von Krankheiten mit ähnlichen Symptomen, beispielsweise Dyspnoe bei pulmonalen Erkrankungen, weitgehend ausschließen, erhöhen so die Kausalität der gefundenen Zusammenhänge.

Direkte Vergleiche mit anderen Studien über chronische HFpEF gestalten sich aufgrund von ganz unterschiedlichen Fallzahlen, Studienarten, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Endpunkten schwierig. Auch ein Vergleich der Ergebnisse in multivariaten Regressionsmodellen nach notwendiger Adjustierung durch Auswahl unterschiedlicher *Baseline*-Kriterien ist nicht immer möglich.

Obligat für den Einschluss in die Aldo-DHF-Studie waren zusammengefasst ein Alter über 50, Herzinsuffizienzsymptomatik mindestens der NYHA Klasse II, außerdem eine LVEF  $\geq 50\%$  in Ruhe, Zeichen einer diastolischen Dysfunktion  $\geq I$  (Tabelle 7 S. 27) sowie in der Spiroergometrie ein  $VO_2 \leq 25\text{ml/kg/min}$  (Details zu Ein- und Ausschlusskriterien s. Kapitel 2.1.1). Wichtige Ausschlusskriterien waren zu Dyspnoe führende Komorbiditäten wie Lungenerkrankungen, Anämie, KHK und starkes Übergewicht sowie starke Nierenfunktions Einschränkungen (Serumkreatinin  $\geq 1,8\text{ mg}$ ), außerdem stattgefundene Myokardinfarkte oder Koronarstent-Implantationen innerhalb von 3 Monaten vor dem Einschluss (Edelmann et al. 2010).

Die in Placebo- oder Therapie-Gruppe (25mg/d Spironolacton) randomisierten Patienten wurden jeweils für ein Jahr beobachtet.

Die primären Endpunkte sollten die mögliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der diastolischen Funktion in der Echokardiographie durch die Studienmedikation aufzeigen (Edelmann et al. 2013b). Die sekundären Endpunkte waren die Effekte der Studienmedikation auf körperliche Untersuchungsbefunde, diastolische wie systolische Funktionen, neurohumorale Aktivierung und Lebensqualität (Edelmann et al. 2010).

Durch die genannten Ausschlusskriterien konnten eine ganze Reihe an Patienten, die an atypischen Komorbiditäten der HFpEF litten, nicht für die Studie berücksichtigt werden, sodass sich insgesamt eine Kohorte im mittleren Alter (Durchschnitt 67J.) mit stabiler und moderat fortgeschrittener Erkrankung zeigt. Diese Tatsache sollte in Vergleichen berücksichtigt werden.

In der im Vergleich kleineren Studie *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure* (RELAX) mit 216 eingeschlossenen Patienten wurde Sildenafil (Phosphodiesterasehemmer) im Vergleich zu einem Placebo-Präparat bei HFpEF-Patienten getestet, als Einschlusskriterien mussten zusätzlich zu  $\geq 50\%$  LVEF nicht nur klinische Herzinsuffizienzsymptome (NYHA II-IV), sondern schon vorheriges gesichertes Auftreten der Diagnose HFpEF erfüllt sein. Im Gegensatz zu Aldo-DHF wurde der Grad der diastolische Dysfunktion weder gemessen noch gefordert, sodass die Definition einer HFpEF nach Paulus et al. (2007) nicht erfüllt wurde. Darüber hinaus wiesen die eingeschlossenen Patienten eine reduzierte körperliche Belastbarkeit und zusätzlich einen Nachweis von erhöhtem BNP ( $\geq 200$  pg/ml) bzw. NTproBNP ( $\geq 400$  pg/ml) oder zusätzlich erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken auf. Ausschlusskriterien waren ähnlich wie bei Aldo-DHF eine LVEF  $\leq 50\%$  und eine reduzierte Nierenfunktion (Redfield et al. 2013). Insgesamt waren die Patienten der RELAX-Studie etwas älter (im Median 69J.) und insgesamt stärker erkrankt, sowohl an HFpEF (überwiegend NYHA III, niedrigere LVEF, höheres NTproBNP) als auch hinsichtlich weiterer kardial assoziierter Komorbiditäten (höherer BMI, deutlich mehr Patienten mit Vorhofflimmern, Diabetes und COPD) sowie körperlicher Leistungsfähigkeit: im 6-Minuten-Gehtest schafften die Patienten fast 200m weniger als bei Aldo-DHF.

Auch die Studie *LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction* (PARAMOUNT) war kleiner angelegt (301 Pat.) als die Aldo-DHF-Studie und untersuchte ebenfalls Patienten mit HFpEF. Diese wurden in Therapie-Gruppen mit Valsartan (AT1-Antagonist) oder LCZ696/Sacubitril (ARNi) randomisiert. Auch in dieser Studie zeigten sich die Patienten durch die Einschlusskriterien (LVEF  $\geq 45\%$ , Herzinsuffizienz vorbekannt, NTproBNP  $> 400$  pg/ml) etwas älter, mit mehr Komorbiditäten und in einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium (Zile et al. 2016). Wie bei RELAX wurden auch in der PARAMOUNT-Studie die Patienten nicht echographisch nach dem Grad der diastolischen Funktion beurteilt, sodass im Vergleich zu Aldo-DHF eine weniger differenzierte HFpEF-Kohorte vorliegt.

Im Verlauf werden die Daten vorliegender Arbeit vor allem mit den oben genannten zwei Studien verglichen und diskutiert. Weitere Studien zu HFpEF und auch Studien zu chronischer und akuter Herzinsuffizienz finden außerdem Erwähnung.

#### 4.2.2 Median sST2 Serumkonzentrationen zur *Baseline*-Untersuchung

Bei 415 der 422 Aldo-DHF Patienten konnten aus den bei  $-80^{\circ}$  Celsius tiefgefrorenen Serumproben für den Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung das lösliche ST2 im Labor bestimmt werden, nach Möglichkeit wurde das sST2 auch für den Zeitpunkt der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung und Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung bestimmt, es lagen bei 376 Patienten die Werte für alle drei Zeitpunkte vor.

Zur *Baseline*-Untersuchung betrug der sST2-Wert im Median 27,1 ng/ml (IQR: 22,0-34,2 ng/ml), bei Männern betrug der Median 29,0 ng/ml (IQR: 23,5-36,1 ng/ml), bei Frauen fiel dieser niedriger aus mit 25,5 ng/ml (IQR: 20,9-32,0 ng/ml).

Wie in Tabelle 9 (S. 29) beschrieben, wurden die Patienten nach ihren sST2-Serumkonzentrationen in drei Vergleichsgruppen eingeteilt.

Der Median der Aldo-DHF-Studie ist wie erwartet höher als im Vergleich in der Literatur für die Normalbevölkerung angegeben, beispielsweise durch die amerikanische *Food and Drug Administration*: 24,9 ng/ml für Männer bzw. 16,9 ng/ml für Frauen (U.S. FDA 2011). Weitere Autoren geben den sST2-Wert in der Normalbevölkerung im mittleren Alter für Männer mit ca. 23ng/ml und für Frauen mit ca. 18 ng/ml an (Coglianese et al. 2012; Xanthakis et al. 2013).

Im Gegensatz dazu sind die sST2-Konzentrationen für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in der Literatur insgesamt eher als höher als bei Aldo-DHF beschrieben wurde. In der RELAX-Studie, bei der ebenfalls Patienten mit HFpEF untersucht wurden, betrug der Median zu Studienbeginn 34,3 ng/ml (m: 36,7 ng/ml, w: 30,8 ng/ml) mit einem Interquartilsabstand von 26,9-46,6 ng/ml (AbouEzzeddine et al. 2017). Der Median in der PARAMOUNT-Studie betrug laut Zile et. al. (2016) 33,0 ng/ml (IQR: 24,6-48,1).

Möglicherweise haben Patienten, die an Herzinsuffizienz mit reduzierter Funktion leiden, insgesamt etwas höhere Werte als Patienten mit erhaltener Funktion, dies beschrieben Huang et al. Im direkten Vergleich der sST2-Werte der 164 Patienten mit HFpEF, HFmrEF und HFfrEF beschrieben sie höhere sST2-Werte bei niedrigeren Ejektionsfraktionen (Huang et al. 2018). Insgesamt zeigte sich eine große Variabilität der sST2-Mediane von



Patienten mit HFrEF von 17,3- 38,3 ng/ml (Anand et al. 2014; Bayes-Genis et al. 2014; Broch et al. 2014).

Ein Großteil der bisher erwähnten Studien zu sST2 in chronischer HFpEF sowie HFrEF beruhen auf dergleichen Messmethode mit der *Presage® ST2 Assay* (Messbereich 3,1-200,0 ng/ml laut U.S. FDA 2011).

Eine Ausnahme bietet die Analyse einer Normalbevölkerung der Dallas-Studie, hier wurde ein laut Autoren sensibleres *Sandwich Immunoassay* und Zubehör der Firma *Luminex* sowie *Radix Biosolutions* genutzt (Chen et al. 2013), ebenso bei Manzano-Fernández et al. (2011), in beiden Studien wichen die sST2-Mediane mit 0,86 ng/ml und 0,38 ng/ml (HFpEF) deutlich von den anderen Studien ab. Chen et al. geben den Messbereich des verwendeten Materials mit 0,40 – 200 µg/L (µg/L  $\cong$  ng/ml) an, die minimale Detektionsgrenze der *Presage® sST2 Assay* liegt bei 1,8 ng/ml (U.S. FDA 2011), sodass oben genannte Mediane mit dieser Messmethode nicht ermittelbar gewesen wären. Darüber hinaus weichen beide Mediane so stark von den ermittelten Medianen einer Normalbevölkerung ab, dass die Vergleichbarkeit der beiden Messmethoden angezweifelt werden sollte.

Dieplinger et al. (2009) vergleichen die Messungen der *Presage® ST2 Assay* mit der *MBL sST2 Assay*, auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied der beiden Messmethoden derselben Kohorte im Median (25 U/ml vs. 0,24 ng/ml). Auffällig stellt sich hier die verwendete Einheit U/ml für den Median der *Presage® ST2 Assay* dar, dies könnte ein Hinweis sein, dass durch verschiedene Messmethoden komplett unterschiedliche Größenordnungen erwartet werden. In den meisten Publikationen und dem Handbuch der *Presage® ST2 Assay* wird, wie in dieser Arbeit, die Einheit mit ng/ml angegeben.

Von Beginn der Aldo-DHF-Studie bis zum sST2-Analysezeitpunkt lagen etwa 10 Jahre, in dieser Zeit wurden die Serumproben kontrolliert bei -80°C gelagert. Eine derart lange Stabilität von sST2 wurde bislang nicht getestet, der längste Zeitraum für eine Konsistenz des sST2 beträgt etwa eineinhalb Jahre (Dieplinger et al. 2010).

Mit 27,1 ng/ml liegt der Median der vorliegenden Studie über dem der Normalbevölkerung, allerdings deutlich unter den Werten von Patienten mit chronischer systolischer HI und auch etwas unter den Werten von Studien mit Patienten mit vergleichbarer HFpEF, wobei diese Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien erkrankt waren.

### 4.2.3 Interaktion von sST2 und Alter

Eine Korrelation zwischen höheren sST2-Werten sowie höherem Alter sind vorbeschrieben (Shah et al. 2011; Anand et al. 2014; Broch et al. 2014; Zile et al. 2016), was aufgrund des recht niedrigen Alters vorliegenden Patientenkollektives (Alters-Mittelwert 66,9J.) einer der Gründe für den vergleichsweise relativ niedrigeren sST2-Wert in Aldo-DHF sein könnte. Diese Annahme deckt sich jedoch nicht mit den *Baseline*-Analysen der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen weiterer Autoren (Manzano-Fernández et al. 2011; Chen et al. 2013; U.S. FDA 2011).

Auch in der vorliegenden mit anderen *Baseline*-Charakteristika adjustierten Analyse des unabhängigen Einflusses von Alter auf sST2 zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

In vielen der o.g. Studien sind kardiovaskulär bereits stark erkrankte Patienten untersucht worden, zu bedenken ist, dass mit steigendem Alter auch das Krankheitslevel ihrer bestehenden inflammatorischen Grunderkrankungen wie die koronare Herzerkrankung oder Komorbiditäten wie Diabetes ansteigen und somit sST2 nicht direkt mit dem Alter verknüpft sein muss.

### 4.2.4 Interaktion von sST2 und Geschlecht

Ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich des sST2 ist sowohl in der Normalbevölkerung mit ca. 5-8 ng/ml (Lu et al. 2010; Coglianese et al. 2012; Xanthakis et al. 2013; U.S. FDA 2011), bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (Ky et al. 2010; Broch et al. 2014) als auch bei HFpEF-Patienten (Zile et al. 2016) vielfach beschrieben worden. Männer wiesen im Median in Aldo-DHF ein 4,5 ng/ml höheres sST2, in der HFpEF-Studie RELAX ein 6,1 ng/ml sST2 zur *Baseline*-Untersuchung auf. Aufgrund dieser Tatsache wurden die sich in Hinblick auf sST2 als signifikant erwiesenen Parameter der *Baseline*-Untersuchung nochmals nach Geschlechtern adjustiert (s. 3.4). In darauffolgend erstellter *General-linear-model*-Analyse vorliegender Arbeit adjustiert nach signifikanten Charakteristika (Tabelle 22 S. 45) konnte nachgewiesen werden, dass das Geschlecht einen unabhängigen Einfluss auf den sST2-Wert hat: er beträgt etwa 3,1 ng/ml mehr bei Männern, ähnliche Ergebnisse finden sich bei Broch et al: dort beträgt der Unterschied im Mittel 20% (bei einem Median von 17,8 ng/ml in der Studie etwa 3,6 ng/ml Unterschied).

### 4.2.5 Interaktion von sST2 und Klassifikation/ Symptomen der Herzinsuffizienz

Hinweisgebend fand sich in Aldo-DHF ein niedrigeres sST2-Level bei einer höheren NYHA Einteilung, welche auf ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Herzinsuffizienz hinweist. Aufgrund der Tatsache, dass der Zusammenhang in der Literatur vielfach gegenteilig beschrieben wurde (Ky et al. 2010; Zile et al. 2016; AbouEzzeddine et al. 2017)

ist von einem Fehler 1. Art auszugehen. Dieser kann darüber erklärt werden, dass in Aldo-DHF nur 14% der Patienten überhaupt an NYHA III erkrankt waren, im höchsten sST2-Tertil waren das nur die geringe Zahl von 8 Patienten, alle anderen Patienten befanden sich in NYHA Stadium II.

In der RELAX Studie, mit vergleichsweise älteren und stärker an HFpEF erkrankten Patienten, klagten die Patienten mit höheren sST2-Level eher über Ödeme, 58% der Patienten wiesen dieses Symptom auf (Redfield et al. 2013; Zile et al. 2016). Bei Aldo-DHF war eher ein umgekehrter Effekt zu beobachten, allerdings litten auch etwa 20% weniger Patienten an dem Symptom Ödem (Edelmann et al. 2013a).

#### 4.2.6 Interaktion von sST2 und körperlicher Leistungsfähigkeit

Eine mögliche Einschätzung des Krankheitsstadiums und eine Form von Lebensqualität des Patienten bietet die Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bislang wurden diese Messungen in vielen anderen Studien und Arbeiten, vielleicht aufgrund von hohem Aufwand, häufig vernachlässigt.

In vorliegender Arbeit wurden im 6-Minuten-Gehtest bei niedrigen sST2-Werten kürzere Gehstrecken erreicht, nach Adjustierung nach Geschlechtern fehlte dieser Zusammenhang. Dahingegen wurden in der Substudie von RELAX längere Gehstrecken mit niedrigeren sST2-Levels beschrieben (AbouEzzeddine et al. 2017). Gleichsinnig dazu weist der Parameter  $ATVO_2$  sowie die erreichte Wattzahl bei anaerober Schwelle in der Spiroergometrie der Aldo-DHF-Studie auf leistungsfähigere Patienten bei niedrigeren sST2-Levels hin. Weitere Parameter der Spiroergometrie zeigen sich in vorliegenden Ergebnissen nicht erhöht, im Gegensatz zu den Ergebnissen von AbouEzzeddine et al.

Unterschiedliche Ergebnisse vorliegender Studie im Vergleich zu der RELAX-Studie könnten in der dort stärker an HFpEF-Erkrankten Kohorte mit höheren sST2-Werten und vor allem breitgefächerterer sST2-Werte-Spanne liegen, die einen Unterschied in der statistischen Auswertung hervorrufen kann (IQR: 26,9-46,6 ng/ml bei RELAX vs IQR: 22,0-34,2 ng/ml bei Aldo-DHF).

AbouEzzeddine et al. stellen die Hypothese auf, dass die reduzierte Trainingskapazität der Patienten mit hohen sST2-Werten durch die geringere Sauerstoffaufnahme bei zugrunde liegender systemischer Inflammation erklärbar sei. Diese sei stärker ausgeprägt in Skelettmuskeln und peripheren Gefäßen.

Einer der ursprünglichen Endpunkte der Aldo-DHF-Studie war die Veränderung des *Peak*  $VO_2$ -Wertes innerhalb des Studienzeitraums von einem Jahr.

In dieser Subanalyse fand sich jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe des *Baseline* sST2-Wertes und dem Verlauf des *Peak* VO<sub>2</sub>, auch wurde jener Fakt in anderen Studien bislang nicht getestet. Dieser Aspekt bedarf weiterer Erforschung.

#### **4.2.7 Interaktion von sST2 und Komorbiditäten/ Laborparametern der Herzinsuffizienz**

In vorliegender Analyse gibt es wenig Korrelationen hinsichtlich der Symptome und Komorbiditäten von chronischer HFpEF und sST2. In der Literatur ist bei HFpEF eine Korrelation zwischen höheren sST2-Werten und Vorhofflimmern beschrieben, diese gilt als häufigere Komorbidität bei HFpEF im Vergleich zu HFrEF-Patienten (Zile et al. 2016; AbouEzzedine et al. 2017). In den beiden zu vergleichenden Studien war jedoch auch ein deutlich größerer Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern zu verzeichnen ( 27% & 48%), bei Aldo-DHF waren es nur fünf Prozent. Außerdem finden sich in beiden HFpEF-Studien Korrelationen hinsichtlich sST2 und den Nierenretentionswerten, Diabetes und Volumenüberladung, sowie bei den PARAMOUNT-Patienten mehr an Hypertension Erkrankte bei höheren sST2-Werten. All diese Komorbiditäten waren in diesen beiden Studienpopulationen ebenso deutlich stärker vertreten als in Aldo-DHF. Durch differenziertere Ausschlusskriterien von Aldo-DHF gab es weniger Patienten mit Komorbiditäten, diese könnten die Korrelation zu den sST2-Werte verschleiert haben. Die Autoren der RELAX und PARAMOUNT-Substudien stellten die Hypothese auf, dass all jene Komorbiditäten mit einer Inflammation des Körpers verlinkt seien und würden somit bestätigen, dass sST2 als Biomarker der Inflammation zu werten sei.

Ebenfalls bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF sind Korrelationen von sST2 mit ischämischen Herzerkrankungen, Rauchstatus und Hypertension in der Vorgeschichte, Diabetes, BMI, Systolischem Blutdruck, Kreatinin, Schrittmachern und Defibrillatoren vorbeschrieben, teilweise werden diese auch in multivariaten Analysen als unabhängiger Faktor auf die Höhe des sST2-Wertes beschrieben (Ky et al. 2010; Broch et al. 2014).

Auch in der Normalbevölkerung fanden sich Korrelationen zwischen erhöhten sST2-Werten und Hypertension, Diabetes und zudem Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (Coglianese et al. 2012; Chen et al. 2013).

In Aldo-DHF konnte in der GLMM-Analyse ein unabhängiger Einfluss durch 10 mg/dl mehr Harnsäure auf 0,8 ng/ml höheren sST2-Wert pro Patient gezeigt werden, dieser scheint einen neuen Aspekt in der klinischen Forschung darzustellen und könnte auch unabhängig von der chronischen Herzinsuffizienz relevant sein.

#### 4.2.8 Interaktion von sST2 und kardiologischer Funktion, insbesondere des Endpunktes E/e'

In dieser Arbeit waren die Parameter der kardiologischen Funktion und Struktur der Herzen zur *Baseline*-Untersuchung und ihre Korrelation zu sST2 vereinbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Jeweils geringere sST2-Werte korrelierten bei den Patienten mit echokardiographisch geringeren Herzinsuffizienzzeichen: LAVI (gleichsinnig beschrieben für HFpEF durch Zile et al.), LA endsystolisch (nicht vorbeschrieben) und hinweisgebend die LVEF (vorbeschrieben für HFrfEF durch Broch et al.). Die vergleichbaren Studien zur chronischen HFpEF bestätigen wenig Korrelationen der echokardiographischen Parameter: In der RELAX-Studie (AbouEzzeddine et al. 2017) fanden sich keine Korrelationen zwischen sST2 und o.g. echokardiographischen Größen, in der PARAMOUNT-Studie nur mit dem LAVI und schwach zu E/e' (Zile et al. 2016), auch in der KaREN-Studie zeigten sich kaum Korrelationen bis auf den linksatrialen *global strain* LA-GS (Nagy et al. 2018).

Auch in der Allgemeinbevölkerung der untersuchten Framingham-Substudie zeigte sich keine Korrelation zwischen sST2-Werten und der LV Masse sowie der systolischen Dysfunktion (Xanthakis et al. 2013). In der Niedrig-Risikopatienten-Gruppe der *Dallas-Heart*-Studie fand sich ebenfalls keine Korrelation zur LV Masse, hier ist im Gegensatz zu den Daten vorliegender Analyse auch die LVEF nicht assoziierbar mit sST2 (Blumenthal et al. 2012).[

In einer Substudie der Framingham-Studie wurden 2460 gesunde Patienten untersucht, es gab keine Korrelation hinsichtlich der echokardiographischen Ergebnisse zu LV-Hypertrophie und systolischer Dysfunktion (Xanthakis et al. 2013).

Da sich in der Normal- bzw. Niedrigrisikobevölkerungsgruppe keine Assoziationen zwischen echokardiographischen Strukturveränderungen und sST2-Spiegeln finden und in chronisch herzinsuffizienten Patienten nur wenige Korrelationen zu finden sind, liegt die Annahme nahe, dass nur bei stärker bzw. akuter erkrankten Herzinsuffizienz Patienten eine kardiale Veränderung entsteht, die in größerem Maße über die sST2-Spiegel erfassbar ist.

Andererseits konnte bei Aldo-DHF nach Adjustierung der Analysen des sST2-Wertes mit dem Zeitpunkt, Geschlecht, Harnsäure, den primären Endpunkten der Studie E/e' und *Peak* VO<sub>2</sub> sowie LVEF und LAVI ein unabhängiger Einfluss letzterer beiden auf den *Baseline-Wert* von sST2 nachgewiesen werden: pro 10% höherer linksventrikulären Ejektionsfraktion war der sST2-Wert des Patienten durchschnittlich etwa 1,5 ng/ml höher, pro 1ml/m<sup>2</sup> höherem linksatrialem Volumenindex waren es 1,2 ng/ml. Solch ein unabhängiger Einfluss von LVEF und LAVI wurde bislang nach Wissen der Autorin in keiner anderen Herzinsuffizienz Studie beschrieben, eine Relevanz für die Klinik bleibt zu diskutieren.

Im Vergleich dazu konnte für die Veränderung der E/e'-Werte im Jahresverlauf keine Korrelation hinsichtlich der *Baseline*-sST2-Werte nachgewiesen werden. Der E/e'-Wert stellt einen der zwei wichtigen Kriterien der diastolischen Dysfunktion dar, die Veränderung steht für eine Progredienz oder Regredienz der Grunderkrankung. Wider Erwarten konnte, da das sST2 über das ST2-IL-33 System eine Reduktion der myokardialen Fibrose und Hypertrophie abbilden sollte, auch durch andere Autoren bislang keine Korrelation von der Veränderung des E/e' im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit der sST2-Werte aufgezeigt werden.

In der HFpEF-Studie PARAMOUNT zeigte sich jedoch eine andere Wirkung über Zeit: Patienten, deren sST2-Level zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung unter dem sST2-Median der Studie von 33 ng/ml lagen, zeigten eine stärkere Reduktion der LAVI-Werte im Verlauf als Zeichen einer Verbesserung der HFpEF (Zile et al. 2016).

In der Analyse der HFrEF-Studie *ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT)* mit Dauer von zehn Monaten sank als Zeichen des positiven linksventrikulären Remodelings der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex, je länger die Patienten mit ihren sST2-Werten unterhalb des *Cut-off*-Wertes von 35 ng/ml blieben (Bayes-Genis et al. 2015).

Zusammenfassend finden sich in dieser Analyse, vereinbar mit der Literatur, wenig Interaktionen zwischen sST2 und echokardiographischen Größen.

Biomarker, die die Struktur und Funktion der Herzen und ihre Erkrankungen repräsentieren können, werden im Unterkapitel 4.3.2 (sST2 und andere Biomarker) erörtert.

#### **4.2.9 Interaktion von sST2 und Lebensqualität**

Insgesamt manifestierten sich in der Analyse der Aldo-DHF Daten wenig Unterschiede zwischen den verschiedenen sST2-Gruppen und ihren Korrelationen in Hinblick auf demographische Daten, Klassifikationen, Symptome, Komorbiditäten und ihre Medikation. Korrespondierend dazu zeigte sich in 3.2.8 das Ergebnis, dass Patienten zwischen den drei sST2-Gruppen wenig Unterschiede in den Fragebögen zu ihrer Lebensqualität angaben. Auch in der RELAX-Studie gab es keine Korrelation zwischen sST2 und dem erhobenen *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (AbouEzzeddine et al. 2017).

Auch wenn in vergleichbare Studien die Patienten nicht explizit Fragebögen bezüglich ihrer subjektiven Lebensqualität bearbeiteten, können indirekt Rückschlüsse gezogen werden.

Zeichen und Symptome einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz wie Ödeme und Fatigue belasten die Lebensqualität, ebenso wie fehlende körperliche Belastbarkeit im Alltag und häufige Hospitalisierungen, diese Faktoren werden in anderen Unterkapiteln dieser Arbeit thematisiert.

### 4.3 sST2 als prognostischer Biomarker bei HFpEF

In diesem Unterkapitel werden die prognostischen Möglichkeiten von sST2 hinsichtlich der Hospitalisierung und Mortalität von HFpEF-Patienten und dem möglichen *Cut-off*-Wert von 35 ng/ml diskutiert. Zudem wird sST2 als Prädiktor mit dem bislang in der Herzinsuffizienz etablierten Biomarker NTproBNP und weiteren Biomarkern verglichen.

#### 4.3.1 sST2 als Prädiktor für Hospitalisierung und Tod

In diesem Abschnitt wird der Frage nachgegangen, inwieweit sich sST2 als Prädiktor für Hospitalisierung und Tod bei Patienten mit HFpEF und anderen Formen der Herzinsuffizienz sowie der Normalbevölkerung in Studien bewährt hat. Darüber hinaus wird diskutiert, ob mehrfache Messungen gegenüber einfachen Messungen Vorteile erbringen.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit auf Grundlage der Aldo-DHF-Studie ergaben keine Zusammenhänge zwischen erhöhtem sST2 und erhöhtem Hospitalisierungsrisiko, gegensätzlich zu den erwarteten Ergebnissen durch andere Studien (Anand et al. 2014; Broch et al. 2014). Hospitalisierungen werden in anderen Studien kaum oder häufig nur in Kombination mit Todesfällen als *adverse events* ausgezeichnet, sodass in dieser Arbeit vornehmlich sST2 als Prädiktor für das Mortalitätsrisiko behandelt wird.

In dieser Arbeit ist keine Verbindung von sST2 zu erhöhtem Mortalitätsrisiko nachweisbar, allerdings lässt sich aufgrund einer geringen Anzahl von insgesamt 16 Todesfällen auf 415 Patienten (3,8%) in 10 Jahren bei Aldo-DHF kaum eine fundierte Aussage treffen. Im Vergleich dazu wiesen Kohorten mit positiver Korrelation eine Mortalitätsrate von 26% in einem Jahr (Manzano-Fernández et al. 2011) oder 29% (medianer Beobachtungszeitraum 2,6J., Broch et al. 2014) auf.

Insgesamt befanden sich die Aldo-DHF-Patienten in einem frühen Stadium der chronischen HFpEF. Nur einer der wenigen Todesfälle nach 10 Jahren war auf einen kardialen Grund (Myokardinfarkt) zurückzuführen, außerdem wurden nur etwa ein Drittel der Patienten aufgrund von kardialer Ursache hospitalisiert (Edelmann et al. 2013b).

In einer Analyse der Normalbevölkerung der Framingham-Studie wurden Signifikanzen zwischen erhöhten sST2-Werten und neuem Auftreten von Herzinsuffizienz, kardiovaskulären Ereignissen und Tod erhoben (Wang et al. 2012).

Auch in der *Dallas-Heart*-Studie mit Niedrig-Risikopatienten fand sich eine klare Signifikanz zwischen erhöhten sST2-Werten und sowohl Mortalität insgesamt, wie auch kardialer, nicht-kardialer und krebsbedingter Mortalität (Chen et al. 2013).

Bei Hochrisikopatienten haben frühere Studien gezeigt, dass eine höhere Mortalität bei höheren sST2-Spiegeln auftritt: Manzano-Fernández et al. (2011) beschreiben ein Kollektiv, welches sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme präsentierte, es wurden 197 Patienten mit akut dekompensierter HFpEF und 250 mit akut dekompensierter HFrEF untersucht und anschließend ein Jahr lang beobachtet. Beide Gruppen zeigten bei höheren sST2-Werten eine deutliche Zunahme der 1-Jahres-Mortalität.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter EF wurden ebenfalls Korrelationen zwischen sST2 und 1-Jahres-Mortalität beschrieben (Weinberg et al. 2003). Auch wird sST2 als Prädiktor für kardiovaskulären Tod und Versterben an nicht kardialer Ursache, non-letalen Myokardinfarkt und Apoplex sowie Verschlechterung und Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz berichtet (Broch et al. 2014). Eine weitere Studie mit HFrEF-Patienten beschreibt konkret ein etwa 20% höheres Risiko für kardiovaskuläre Mortalität pro 10 ng/ml höheres sST2 in der Messung (Bayes-Genis et al. 2014).

Einen weiteren Beweis liefert eine große Metaanalyse, die Daten von 6.372 Patienten aus sieben relevanten Studien, die auch in dieser Arbeit diskutiert werden und zum Großteil HFrEF-Patienten behandeln, erneut analysierte. Die Autoren stellen sST2 klar als Prädiktor von kardialem und nicht kardialem Mortalitätsrisiko dar (Aimo et al. 2017).

Der Autorin zum derzeitigen Zeitpunkt bekannt, beschreiben in der Literatur einzig Huang et al. (2018) die prognostische Aussagekraft von sST2 auf die Mortalität bei chronischen HFpEF-Patienten. Diese vergleichen sie mit chronischer HFmrEF und HFrEF. Auch in dieser Studie zeigte sich eine Signifikanz für sST2 und HFpEF ab einem *Cut-off* von 117,80 pg/ml ( $\cong$  0,118 ng/ml). Zudem wurden Patienten mit Werten über dem Median von 86,59 pg/ml ( $\cong$  0,087 ng/ml) deutlich häufiger hospitalisiert. Auch Patienten mit HFmrEF zeigten ab einem *Cut-off* von 147,66 pg/ml ( $\cong$  0,148 ng/ml) eine höhere 1-Jahres-Mortalität, für HFrEF fanden die Autoren hingegen keinen Zusammenhang. Die sST2-Werte wurden mithilfe einer ELISA eines chinesischen Herstellers mit einem Messbereich



von 8-400 pg/ml (0,008-0,4 ng/ml) gemessen, die Möglichkeit eines direkten Vergleichs zu der bei Aldo-DHF verwendeten *Presage® Assay* scheint zweifelhaft.

Zusätzlich zu den unterschiedlichen Beobachtungen der sST2-Tendenzen hinsichtlich der Hospitalisierung und Mortalität hat sich für sST2 ein *Cut-off* von 35 ng/ml etabliert. Dieser *Cut-off* ist auf Grundlage der 90.-97,5. Perzentile einer Kohorte der Allgemeinbevölkerung entstanden (Januzzi et al. 2015b; U.S. FDA 2011) und wurde von der U.S. *Food and Drug Administration* als Grenze für ein erhöhtes kardiovaskuläres sowie allgemeines Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko bei HFrEF-Patienten festgelegt. In diesem Kontext wurde der *Cut-off* in weiteren Studien geprüft und steht in Zusammenhang mit einem höheren Inzidenzrisiko, an Herzinsuffizienz zu erkranken (Parikh et al. 2016), sowie wird beschrieben als Grenze, über der transplantatfreies Überleben bei stark fortgeschrittener Herzerkrankung schlechter gelingt (Ky et al. 2010).

In Aldo-DHF hatten zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung 22,4% der Patienten sST2-Werte oberhalb des *Cut-offs* von 35 ng/ml, bei ihnen konnte kein signifikanter prädiktiver Wert bezüglich Hospitalisierungsraten oder Mortalität nachgewiesen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch fraglich, ob der *Cut-off* von 35 ng/ml von Patienten mit chronischer HFrEF auf Patienten mit HFpEF übertragbar sind.

Bisher genannte Studien stützen die Ergebnisse ihrer Veröffentlichungen hinsichtlich des prädiktiven Werts von sST2 auf einmalige Messungen der Serumkonzentrationen zur *Baseline*-Untersuchung.

Einen klaren Vorteil von Messungen des sST2 zu mehreren Zeitpunkten beschreiben Januzzi et al. (2015b) und beziehen sich dabei vor allem auf die post hoc Analysen der drei Studien PROTECT, *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA) und *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) mit HFrEF-Patienten. Bisher gibt es keine vergleichbaren Ergebnisse mit HFpEF-Patienten.

Auch in der Aldo-DHF-Studie wurden die sST2-Werte mehrfach ermittelt, jedoch zeigte sich eine geringe Schwankungsbreite der sST2-Mediane in der der Sechs bzw. Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung im Vergleich zu der Erstuntersuchung. Insgesamt nahmen die sST2-Werte vor allem in der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung etwas ab (Abbildung 8 S. 46) was auch in der adjustierten multivariaten Analyse (Tabelle 23 S. 48) beziffert wird. Ähnlich zeigte sich die CORONA-Studie mit einer Änderung von *Baseline*-Untersuchung bis zur Drei-Monats-Folgeuntersuchung von 0 ng/ml (SD  $\pm$  3 ng/ml) (Broch et al. 2014). Nicht so in der Analyse der PROTECT-Studie: 40% der Patienten wechselten innerhalb

von 10 Monaten die Gruppenzugehörigkeit von sST2-Werten unterhalb zu oberhalb des *Cut-offs* 35 ng/ml oder vice versa (Gaggin et al. 2014). In der Analyse der Val-HeFT-Studie stellte sich im Verlauf von 12 Monaten bei 62% der Patienten eine Zunahme der sST2-Werte dar, wobei die Werte der Patienten in der Placebo-Gruppe im Median um 3,9 ng/ml und in der Valsartan-Gruppe um 0,7 ng/ml anstiegen (Anand et al. 2014).

In der visuellen Darstellung der drei sST2-Gruppen zur *Baseline*-Untersuchung in Hinblick auf die Hospitalisierungsrate im Verlauf von 12 Monaten in Aldo-DHF (Abbildung 4 und Abbildung 5 S. 40) zeigen sich in der Endstrecke wenig Unterschiede. Zwischenzeitlich zeigen sich in Tendenz weniger Hospitalisierungen im unteren sST2-Tertil, jeweils kontrovers zu den drei diskutierten HFrEF-Studien. Gleiches gilt für die ähnlichen Abbildungen mit Darstellung des Unterschieds des sST2-Wertes zwischen jeweils *Baseline*-Untersuchung und Folgeuntersuchung (Abbildung 6 S. 42 und Abbildung 7 S. 42).

Möglicherweise war der Zeitpunkt der zweiten Messung in Aldo-DHF zu spät gewählt: In zwei Studien beschrieben die Autoren bei erneuter Kontrolle nach zwei Wochen eine Verschlechterung der Mortalität in Abhängigkeit von fehlendem Absinken des sST2-Spiegels (Bayes-Genis et al. 2010) bzw. bei einem Anstieg der Werte (Ky et al. 2010). Sowohl in der Analyse der CORONA, wie auch der PROTECT-Studie zeigten sich nach drei Monaten Ergebnisse im Sinne eines erhöhten Risikos bei hohen sST2-Werten. Zwar wurde in der PROTECT-Studie auch ein signifikantes Ergebnis zur Sechs-Monats-Folgeuntersuchung bestätigt, nach weiterer Adjustierung schien jedoch die Analyse nach 3 Monaten aussagekräftiger zu sein (Gaggin et al. 2014). Eben jene Adjustierung mit traditionellen Risikofaktoren trug zur besseren Abgrenzung der Ergebnisse bei, diese fehlt in der visuellen Darstellung der Aldo-DHF-Analyse (Abbildung 6 S. 42). Andererseits stellte sich im adjustierten Modell der Val-HeFT-Studie ein überzeugenderer Zusammenhang der Veränderung von *Baseline*-Untersuchung zur Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung als zur Vier-Monats-Folgeuntersuchung dar (Anand et al. 2014).

In der CORONA-Studie verringerte sich das Risiko, aufgrund von kardiovaskulärer Ursache oder Dekompensierung der Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, bei denjenigen Patienten, die eine Abfall der sST2-Werte nach drei Monaten vorzuweisen hatten (Broch et al. 2014). Eine Steigerung der Werte über dem *Cut-off* von  $\geq 15,5\%$  zeigte ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Hospitalisierung, nach Adjustierung mit *Baseline*-Variablen wurde außerdem eine schwache Signifikanz für kardiovaskulärer Tod, non-letalen Myokardinfarkt und Apoplex erkennbar.

Ebenfalls die PROTECT-Analyse wies nach Adjustierung mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine kürzere Zeit bis zur ersten Hospitalisierung nach, sollte der Patient bei einer Folgemessung in den *Cut-off*-Bereich über 35 ng/ml wechseln (Gaggin et al. 2014).

Zudem zeigten Patienten, deren sST2-Werte über einen längeren Zeitraum unterhalb des *Cut-offs* von 35 ng/ml blieben eine geringere Hospitalisierungsrate.

Auch in der Analyse der Val-HeFT-Studie zeigten sich Ähnlichkeiten: Patienten, deren sST2-Werte innerhalb von 12 Monaten anstiegen, zeigten in einem adjustierten Modell ein signifikant höheres Risiko für Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisation, Tod und andere schwerwiegende Ereignisse. Andersherum zeigten sich jedoch keine Reduzierung von Ereignissen bei abfallenden sST2-Werten: Ein Anstieg von 5 ng/ml sST2 innerhalb der 12 Monate wirkte sich stärker auf die Hospitalisierungsraten aus, als im Vergleich ein Absinken um 5 ng/ml das Risiko verbesserte (Anand et al. 2014).

#### 4.3.2 sST2 und andere Biomarker für HFpEF

Die natriuretischen Peptide (NTproBNP und BNP) sind die bislang etabliertesten Biomarker für die Herzinsuffizienz, sowohl zur Detektion und Diagnosestellung von HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF und HFpEF, als auch um die Prognose und den Schweregrad der Herzinsuffizienz einzuschätzen (Vollert et al. 2016; Ponikowski et al. 2016).

Sie scheinen jedoch keine hinreichenden Biomarker in Hinblick auf die Risikoeinschätzung eines individuellen Patienten zu sein: Schon vor über einem Jahrzehnt wurden ihnen solitär als auch in Kombination mit anderen Biomarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP), Renin und Aldosteron nur moderate Fähigkeiten als Prädiktoren nachgewiesen (Wang et al. 2006; Zethelius et al. 2008).

Von großem klinischen Wert wäre daher ein Biomarker, der eine noch bessere Risikoeinschätzung und auf der Grundlage dessen schnellere präventive und therapeutische Maßnahmen ermöglichen könnte (Zethelius et al. 2008).

Um die Nützlichkeit und Vorteile von sST2 aufzuzeigen, wird es in diesem Unterkapitel daher vornehmlich mit NTproBNP verglichen, zusätzlich dazu noch mit einer Reihe anderer, weniger etablierter Biomarker.

Eine klare Korrelation von höheren sST2-Werten zu höheren NTproBNP-Werten stellte sich in Studien zur chronischen HFpEF (RELAX, PARAMOUNT) dar, gegensätzlich zu den Ergebnissen von Aldo-DHF. Allerdings wurden in den Einschlusskriterien dieser Studien auch ein hohes NTproBNP gefordert – dadurch lag der Median der Patienten bei

700 pg/ml (Redfield et al. 2013) bzw. 830,6 pg/ml im Mittelwert (Solomon et al. 2012) im Vergleich zu 158 pg/ml im Median bei Aldo-DHF.

Gleichfalls in Analysen von Patienten, erkrankt an chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Funktion, zeigten sich Korrelationen zwischen den beiden Biomarkern. Dabei betrug der NTproBNP Spiegel im Median 567 ng/ml bei Ky et al. (2010) und 1353 pg/ml bei Broch et al.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieses Unterkapitels sowie 4.2.2, kann die These erwogen werden, dass Patienten mit HFpEF im Vergleich zur HFrEF sowohl geringere NTproBNP-Werte, als auch sST2-Werte aufweisen. Huang et al. bestätigen diese These: In ihrer Studie zeigten sich starke Korrelationen zwischen HFrEF, HFmrEF und HFpEF und in der Reihenfolge abfallende Werten der beiden Biomarkern.

Man könnte zudem davon ausgehen, dass sST2 und NTproBNP jeweils erst bei ausreichend starken Werten korrelieren und die NTproBNP-Werte in der Aldo-DHF Kohorte deutlich zu gering ausfallen.

Insgesamt scheinen sich sST2 und NTproBNP in relevanten Patientengruppen der Herzinsuffizienz ähnlich zu verhalten. Die pathophysiologische Rolle von sST2 als Repräsentant der fibrotischen Umbauprozesse in der Herzinsuffizienz wurde bereits in Kapitel 1.2.1 dargestellt, NTproBNP repräsentiert hingegen die myokardiale Dehnung (Bayes-Genis et al. 2012).

In Hinblick auf den prognostischen Aussagewert von sST2 wurde bei HFrEF-Patienten bereits eine unabhängige Aussagekraft gegenüber NTproBNP bestätigt (Bayes-Genis et al. 2014; Sanders-van Wijk et al. 2015). Auch gegenüber weiteren „neuen“ Biomarkern der Herzinsuffizienz wie Gal-3, GDF-15, Troponin T etc. konnte sST2 im Vergleich zusätzliche und bessere prädiktive Fähigkeiten wie Prädiktion des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos nachgewiesen werden (Bayes-Genis et al. 2014; Gaggin et al. 2014; Zile et al. 2016).

Der Vergleich mit Gal-3 erscheint besonders interessant, da dieses in einer Subanalyse ebenfalls in der Aldo-DHF Kohorte getestet wurde. Beide Biomarker repräsentieren Fibrose und Remodelling, die als Schlüsselfunktionen in der Herzinsuffizienz Entstehung und als starke Prädiktoren der Mortalität gelten (van Kimmenade und Januzzi 2012). Im Vergleich zu den vorliegenden Analysen fanden sich in der Aldo-DHF Analyse für Gal-3 stärkere Korrelationen ( $< 0,05$ ): inverse Korrelationen zu *Peak* VO<sub>2</sub>, im Sechs-Minuten-Gehtest, der maximaler Trainingszeit, und der Lebensqualität sowie direkter Korrelation zu der NYHA Klasse (Edelmann et al. 2014). Zudem konnte ein erhöhtes Hospitalisationsrisiko und Risiko für Tod aller Ursachen durch ein Ansteigen des Gal-3-Levels von *Baseline*

zu F6 und F12 beobachtet werden. Diese Zusammenhänge waren unabhängig von der Therapie- und Placebo-Gruppe, fehlten jedoch bei der sST2-Analyse von Aldo-DHF. Bei HFrEF-Patienten konnte im direkten Vergleich von sST2 und Gal-3 für beide Biomarker multivariat eine unabhängige Assoziation zu Tod aller Ursachen und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Bayes-Genis et al. 2014). Zudem wurde sST2 als Prädiktor für kardiovaskuläre bedingte Mortalität nachgewiesen, dieser Zusammenhang fehlte für Gal-3. Eine andere Studie legt nahe, dass der Nutzen von seriellen Messungen für sST2 deutlich höher liegt als für Gal-3 (Wu et al. 2013). Unklar bleibt, warum in vorliegenden Analysen der Aldo-DHF-Studie für sST2 so wenig Korrelationen ermittelt werden konnten, obwohl das Gegenteil für Gal-3 der Fall war.

In diesem Unterkapitel wurden bisher die Korrelationen und prognostischen Möglichkeiten der einzelnen Biomarker nur verglichen. Jedoch gibt es Hinweise, dass sST2 nicht den bisherigen Einsatz von NTproBNP in der Diagnostik und Behandlung der Herzinsuffizienz komplett ersetzen, sondern erweitern kann und soll.

Vor allem in der Kombination von sST2 und NTproBNP sehen auch die Autoren dreier Studien mit HFrEF-Patienten und einer heterogenen Kohorte von Patienten mit HFrEF und gesunden Patienten deutliche Vorteile in der Prädiktion des Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisikos (Daniels et al. 2010; Bayes-Genis et al. 2012; Ky et al. 2012; Broch et al. 2014).

Ein einzelner Biomarker sei nicht in der Lage, den kompletten pathogenetischen Mechanismus der chronischen Herzinsuffizienz abbilden zu können (Ky et al. 2012). Deswegen ist möglicherweise ein Einsatz von Biomarkern, die verschiedene Teilschritte der Pathologie wiedergeben vorteilhaft: NTproBNP bildet die kardiale Dehnung ab (Bayes-Genis et al. 2012), sST2 und Gal-3 erhöhen die Kollagensynthese in kardialen Fibroblasten, dagegen löst beispielsweise die Matrix-Metalloproteinase-2 (MMP-2) einen Abbau des Kollagens aus (van Kimmenade und Januzzi 2012).

In einer Studie von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ist bereits die unterschiedliche prädiktive Aussagekraft von sST2, NTproBNP und Troponin T nachgewiesen worden (Pascual-Figal et al. 2011).

In einer Substudie der *Penn HF Study* mit HFrEF-Patienten wurden sogar acht Biomarker untersucht: Eine Kombination von sieben aus acht der Biomarkern ST2, BNP, CRP, Harnsäure, Myeloperoxidase, Troponin I, Kreatinin und *soluble fms-like receptor-1* zeigte stark prädiktive Wirkung (Ky et al. 2012). Patienten, deren Biomarker-Werte im oberen Tertil

lagen, zeigten ein 14-mal höheres Risiko für Letalität, Transplantation oder notwendiger Einsatz eines Linksventrikulären Unterstützungssystems.

In einer weiteren HFrEF-Studie fand sich eine höhere Prädiktion der Mortalität, durch Inklusion von sST2 und Gal-3 in einem Modell als NTproBNP alleine (Ahmad et al. 2014).

Bei Patienten mit HFpEF fanden sich im Vergleich der Biomarker sST2, Galectin-3, Matrix-Metalloproteinase-2 und Kollagen-III N-terminales Propetid einige Gemeinsamkeiten (vor allem zwischen sST2, Gal-3 und NTproBNP) und Unterschiede (häufig invers zu MMP-2) in Hinblick auf die Korrelation untereinander und zu anderen *Baseline* Charakteristika (Zile et al. 2016). Alle vier Biomarker korrelierten zudem zu den Parametern NTproBNP, E/e' und LAVI, über die eine Abschätzung des Schweregrades der HFpEF gestellt werden sollte.

Informationen über prädiktive Möglichkeiten der Biomarker im Vergleich liefert diese Studie und andere HFpEF-Studien bislang nicht.

#### **4.4 sST2 und Pharmakotherapie bei HFpEF**

In diesem Kapitel werden Auswirkungen und Interaktionen von Medikamenten auf sST2 dargestellt, die in der Herzinsuffizienz Anwendung finden.

Ein Augenmerk liegt erwartungsgemäß auf den Auswirkungen von Spironolacton auf die HFpEF, zu Vergleichszwecken werden auch andere Formen der Herzinsuffizienz und weitere Medikamente herangezogen.

##### **4.4.1 Interaktion von sST2 und Aldosteron-Antagonisten bei HFpEF**

Laut Studienprotokoll erhielt die Hälfte der Aldo-DHF-Patienten pro Tag 25 mg des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton, die andere Hälfte erhielt ein Placebo-Präparat. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren jedoch hinsichtlich der zugehörigen Therapie-Gruppe verblindet.

In der Hauptuntersuchung der Aldo-DHF-Studie konnte durch die Studienmedikation Spironolacton eine Induzierung der Umkehrung des Remodellings, verbesserter Neuroendokrinen Aktivierung und diastolischen Funktion nachgewiesen werden (Edelmann et al. 2013b) Eine mögliche Assoziation mit sST2 ist in diesem Unterkapitel Gegenstand der Diskussion.

Zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung bzw. vor Therapiestart fand sich aufgrund der Randomisierung kein Zusammenhang zwischen den beiden Therapie-Gruppen und den sST2-Levels. Bei HFpEF-Patienten mit bereits vorher verschriebener Einnahme von Al-

dosteron-Antagonisten wurden in der RELAX Kohorte keine Korrelation zu sST2 detektiert (AbouEzzeddine et al. 2017), Umgekehrtes war der Fall in der PARAMOUNT-Kohorte (Zile et al. 2016).

Bei HF<sub>r</sub>EF-Patienten zeigten sich keine klaren Korrelationen zwischen der Einnahme von Aldosteron-Antagonisten und den sST2-Werten (Ky et al. 2012; Bayes-Genis et al. 2014), hinweisgebend wurde von Broch et al. (2014) bei höheren sST2-Konzentrationen eine häufigere Einnahme der Medikamente beschrieben.

Betrachtet man in der Aldo-DHF-Studie die Abbildung der sST2-Änderungswerte der Sechs- und Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung, fallen die Werte der Spironolacton-Gruppen im Vergleich zur *Baseline*-Untersuchung insgesamt etwas stärker, als die der Placebo-Gruppe (Abbildung 8 S. 46).

Dies könnte ein Hinweis für die positiven Eigenschaften der Aldosteron-Antagonisten auf die sST2-Werte und somit möglicherweise auf die der HF<sub>p</sub>EF zugrunde liegenden kardialen Fibrose sein.

Interessanterweise scheint es ein besseres Ansprechen der therapeutischen Wirkung von Spironolacton bei höheren sST2-Levels zu geben: In einer Studie mit Patienten nach akutem Myokardinfarkt erhielten die Patienten ebenfalls einen Aldosteron-Antagonisten, Eplerenon. Die Autoren berichten von einem abschwächenden Remodeling Effekt durch Eplerenon nach 24 Monaten, ausgehend von sST2-Werten oberhalb des Medians (Weir et al. 2010). Auch für die 30 Tage Mortalität scheinen Aldosteron-Antagonisten positive Wirkungen zu zeigen: nach einer Hospitalisierung aufgrund von akut dekompensierter Herzinsuffizienz wiesen diejenigen Patienten, die mit Spironolacton behandelt wurden, eine bessere Mortalität und Rehospitalisierungsrate auf, als diejenigen ohne das Medikament (Maisel et al. 2014). Allerdings war dies nur der Fall, wenn die Patienten hohe Biomarkerwerte von sST2, NTproBNP, Gal-3 oder Kreatinin aufwiesen, bei niedrigen Biomarkerwerten ergaben sich keine Therapieeffekte diesbezüglich.

Zu beiden Studien gibt es keine Angaben dahingehend, welche Dosis von Eplerenon beziehungsweise Spironolacton verabreicht wurde. In den ESC Leitlinien zur Diagnostik und Therapie akuter wie chronischer Herzinsuffizienz von 2016 wird für beide Medikamente als Studienmedikation eine Startdosis von 25 mg pro Tag angegeben. Weiterführende Dosen waren in den relevantesten Studien für Eplerenon 50 mg und für Spironolacton 25-50 mg pro Tag. In den Leitlinien werden für Aldosteron-Antagonisten, wenn sie als Diuretika für Herzinsuffizienz bedingte Symptome einer Überwässerung eingesetzt werden sollen, sogar Dosen von 100-200 mg pro Tag empfohlen. Studien zu dosisabhängigen Wirkungen auf sST2 und Mortalität gibt es zurzeit für chronische Herzinsuffizienz und

kardiale Erkrankungen keine, ebenfalls nicht in experimentellen Tiermodellen (Roh et al. 2017).

#### 4.4.2 Interaktion von sST2 und Medikation der Herzinsuffizienz und relevanten Komorbiditäten

Zusätzlich zu der Studienmedikation nahm ein Großteil der Aldo-DHF-Patienten Antihypertensiva ein, auch Diuretika und Antikoagulantien gehörten zu den vermehrt eingenommenen Medikamenten, in vorliegender Analyse zeigten sich keine Korrelationen mit den sST2-Werten. Ebenfalls keinen Effekt auf sST2 fand sich auch in einer Studie bei HFrEF-Patienten bei Einnahme von ACE-Hemmern, Thiazid- und Schleifendiuretika (Gaggin et al. 2014). Dahingegen zeigten andere HFrEF-Patienten bei höheren sST2-Werten eine häufigere Einnahme von den laut Leitlinie zur Herzinsuffizienz empfohlenen Medikamenten ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten, Betablockern, Diuretika und zusätzlich Digoxin (Ky et al. 2010; Broch et al. 2014; Ponikowski et al. 2016; Laufs et al. 2017).

Auch in der RELAX Studie präsentierten Patienten mit HFpEF höhere sST2-Konzentrationen bei der Einnahme von Schleifendiuretika, welches ein Großteil (77%) der in den USA lebenden Patienten einnahm, wohingegen nur 54% der Aldo-DHF-Patienten eines der möglichen Diuretika inklusive Schleifendiuretika täglich einnahm.

Zudem fanden sich in der Normalbevölkerung Korrelationen zwischen erhöhten sST2-Werten und Einnahme von Antihypertensiva, hier waren kongruent dazu auch Korrelationen zu Hypertension erkennbar (Coglianese et al. 2012; Chen et al. 2013).

Von höheren sST2-Level durch die Einnahme der Herzinsuffizienz Arzneimittel ist eher weniger auszugehen, die höheren sST2-Level repräsentieren eher Patienten in fortgeschrittenen HI-Stadien, die daher mehr Medikamente benötigen.

Möglicherweise kann durch Einnahme von Medikamenten sogar ein Absinken der sST2-Werte begünstigt werden: Ein Beispiel stellt die Analyse der PROTECT-Studie dar, in der bei HFrEF-Patienten, deren Betablocker gesenkt oder abgesetzt wurden, bei nachfolgender sST2-Messung ein signifikantes Ansteigen des Wertes erwiesen wurde. (Gaggin et al. 2014). Unter Rosuvastatin, einem Statin zur Cholesterinsenkung wurde jedoch keine Wirkung auf sST2 beobachtet (Broch et al. 2014).

Für HFrEF ist eine Risikoreduktion bezüglich Mortalität durch Herzinsuffizienz Medikamente bereits bekannt, dieser Effekt konnte bei Patienten mit sST2 unter dem *Cut-off* 35 ng/ml durch eine dreier Kombination von Betablocker, ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist, Aldosteron-Antagonist deutlich gesteigert werden (Bahuleyan et al. 2018). Die Kombination bewirkte zudem einen signifikanten Abfall der sST2-Werte der Studienpati-



enten, eine Doppelkombination – oder Einnahme zeigte deutlich geringere Wirkung.

In einer weiteren HF<sub>r</sub>EF-Studie wurde eine deutliche Risikoreduktion der Mortalität durch eine 24-monatige Einnahme von Valsartan gegenüber einem Placebo-Präparat nachgewiesen, zudem erfuhren die Patienten mit Studienmedikation ein signifikant geringeres Ansteigen der sST2-Level im Verlauf (Anand et al. 2014).

Dahingegen fanden sich in einer HF<sub>p</sub>EF-Kohorte keine Auswirkungen des AT1-Antagonisten Valsartan und des ARNi LCZ696 auf die Mortalität und Höhe der sST2-Spiegel über Zeit (Zile et al. 2016).

Insgesamt gibt es sehr wenige kontrollierte Studien, die den Korrelationen von Herzinsuffizienz Medikamenten auf sST2 und Veränderungen von Mortalitätsrisiken untersuchen. Bei HF<sub>r</sub>EF scheint eine Risikoreduktion und durch einhergehende Reduktion der sST2-Level auch eine Protokollierung des Therapieerfolgs möglich. Auf der anderen Seite gibt es für HF<sub>p</sub>EF-Patienten aktuell noch keine prognoseverbessernden Medikamente, ebenso fehlen Studien, in denen therapeutisch sST2-Level gesenkt werden konnten.

#### **4.5 Limitationen der Arbeit und Ausblick**

Diese Arbeit ist nach dem derzeitigen Wissensstand die erste, die sich mit möglichen Auswirkungen einer Spironolacton Einnahme und der Prognosekraft des Biomarkers sST2 in einem Kollektiv aus HF<sub>p</sub>EF-Patienten befasst. Eine Übertragung der Ergebnisse des Patientenkollektivs auf die Allgemeinbevölkerung scheint nicht uneingeschränkt möglich.

Zum einen wurden Patienten alleine aus Deutschland und Österreich untersucht, sodass keine Aussagen auf Menschen anderer Ethnien und Ursprungsländer getroffen werden können.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte häufig durch die Datenbanken der Krankenhäuser und vermittelnden Kardiologen, sodass zumeist vormals ein Kontakt mit einem Facharzt der Kardiologie stattgefunden hat. Wie in vielen anderen prospektiven Studien bildet vorliegende wahrscheinlich nicht exakt die Allgemeinbevölkerung ab, auch da eine einjährige Studie eine gewisse Motivation erfordert und viele potentielle Patienten durch die Form der Rekrutierung nicht erreicht wurden oder einen Studieneinschluss ablehnten.

Das Patientenkollektiv wurde durch die Einschlusskriterien deutlich eingeschränkt und umfasste ambulante Patienten, die milde Symptome einer HF<sub>p</sub>EF zeigten (zumeist NYHA II) und sich noch in frühen Stadien einer chronischen Herzinsuffizienz mit vergleichbar

wenigen Hospitalisierungen befanden. Zudem waren Patienten mit typischen Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz in der Studie gewollt unterrepräsentiert.

Bezüglich der Post-Hoc-Analyse der sST2-Level ergeben sich weitere limitierende Faktoren: sST2 ist ein Biomarker, der nicht ausschließlich das kardiale System abbildet, sodass die Bestimmung trotz differenzierter Ausschlusskriterien durch Komorbiditäten und temporäre Erkrankungen beeinflusst werden kann. Ein prominentes Beispiel ist Diabetes mellitus, mit in dieser Kohorte 17% Betroffenen, welcher in der Pathophysiologie der HFpEF eine Rolle spielt und wie andere inflammatorisch modulierte Erkrankungen in Zusammenhang mit sST2-Veränderungen gebracht wurde (Miller et al. 2012). Ein noch strikterer Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen würde jedoch zu einer unerwünschten weiteren Vorselektierung der Studienkohorte führen.

Die Zuordnung der Patienten in den weiterführenden Analysen erfolgte nach Höhe der sST2-Serumkonzentrationen in drei Gruppen. Bewiesen wurde ein deutlicher Geschlechtsunterschied von ca. 5 ng/ml, sodass in den unteren sST2-Gruppen Frauen und in den oberen sST2-Gruppen Männer überrepräsentiert waren. Eine geschlechterspezifische Aufteilung wie in Tabelle 20-Tabelle 22 auch für weitergehende Analysen könnte wichtige Erkenntnisse erbringen.

Die Fragen, inwieweit sST2 als klinischer Parameter verwendet werden kann, um einen Therapieerfolg via Leistungsfähigkeit des Patienten und Remodeling der Herzstruktur zu beurteilen und einen medikamentösen Therapieerfolg mittels Spironolacton zu protokollieren, konnten in der vorliegenden Studie nur partiell beantwortet werden. Insbesondere die wichtige Frage nach einer möglichen prognostischen Aussagekraft von sST2 auf Mortalität und Hospitalisierung bei HFpEF-Patienten bedarf einer weiteren Klärung.

Wünschenswert wären Studien über einen längeren Zeitraum, unter Einbeziehung der neuen ESC-Diagnosekriterien einer HFpEF, mit Erweiterung des Studienkollektivs auch von stärker erkrankten Patienten. Auch direkte Vergleiche mit anderen klinisch relevanten Biomarkern mit regelmäßigen Messungen könnten wichtige Erkenntnisse erbringen (unter Einbeziehung internationaler Studienstandorte/ unter direktem Vergleich mit anderen relevanten klinischen Biomarkern).

Diese Untersuchungen sind allerdings überaus aufwendig und ohne entsprechende Unterstützung nicht realisierbar.

## 5 Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, mit einer LVEF  $\geq 50\%$ ) ist eine weltweit zunehmende Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa einem Prozent, die aufgrund von wenig Frühsymptomen und aufwendiger Diagnosestellung häufig zu spät erkannt wird. HFpEF-Patienten verzeichnen hohe Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten, im Unterschied zu der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) gibt es jedoch noch keine prognoseverbessernde Therapieoptionen und präzise Methoden, einen Therapieerfolg zu evaluieren. Diese erschienen in Hinblick auf die fortschreitende Prävalenz und exorbitanten Krankheitskosten der HFpEF von immenser Wichtigkeit.

Für die HFpEF ist primär die diastolische Dysfunktion pathophysiologisch verantwortlich, welche charakterisiert ist durch eine verstärkte Steifigkeit des linken Ventrikels sowie eine verlangsamte Relaxationszeit und Füllungsphase, vordergründig ausgelöst durch eine Fibrosierung des Myokards. Ein wichtiger Pathomechanismus sind inflammatorische Prozesse, die häufig durch Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonus und die koronare Herzkrankheit initiiert werden und über eine endotheliale Dysfunktion zu einer Versteifung der Kardiomyozyten führen. Der Rezeptor sST2 soll diese inflammatorischen und fibrotischen Prozesse abbilden können, er wurde über erhöhte Konzentrationen im Serum bei kardialen Erkrankungen wie einer KHK, chronischer Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkten als Biomarker identifiziert. Eine Prognosekraft von sST2 für HFrEF-Patienten konnte nachgewiesen werden, für HFpEF gibt es bislang nur einer Studie.

Die vorliegende Arbeit untersucht in einer großen, bereits etablierten HFpEF-Kohorte (Aldo-DHF) die Prognosekraft von sST2 auf Mortalität, Hospitalisierung und Parameter der körperlichen Belastungsfähigkeit und des kardialen Remodeling sowie mögliche Veränderungen durch den Aldosteron-Antagonisten Spironolacton.

Die Studienteilnehmer (N = 422) der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Aldo-DHF-Studie litten an einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II-III). Zu festgelegten Zeitpunkten fanden ambulante Studienvisiten statt, die eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, eine Echokardiographie, körperliche Belastungstests mittels Spiroergometrie und einen Sechs-Minuten-Gehtest sowie Laborentnahmen beinhalteten. Die Serumproben der von 2007-2011 durchgeführten Studie wurden gefrierkonserviert und 2017 wurden von 415 Patienten zur *Baseline*-Untersuchung, und insgesamt 378 Patienten zur Sechs- und Zwölf-Monats-Untersuchung die sST2-Serumkonzentrationen mittels einer Sandwich-ELISA (*Presage® ST2 Assay*) analysiert.

Der sST2-Median der *Baseline*-Untersuchung betrug 27,1 ng/ml, es erfolgte eine Einteilung in drei sST2-Gruppen (unteres Quartil, Kombination der mittleren Quartile und oberes Quartil). In Korrelation mit den *Baseline* Charakteristika wiesen Männer (29,0 ng/ml) deutlich höhere sST2-Werte auf als Frauen (25,5 ng/ml). In den körperlichen Belastungstest erreichten Patienten mit niedrigeren sST2-Werten eine höhere Sauerstoffausschöpfung zur anaeroben Schwelle in der Spiroergometrie ( $p = 0,006$ ) und längere Strecken im Sechs-Minuten-Gehtest ( $p = 0,022$ ) bei höheren sST2-Werten, jedoch verlor sich letzterer Effekt durch die Aufschlüsselung nach Geschlechtern, ebenso verhielt es sich mit der Laborwert Harnsäure. Echokardiographisch waren Werte des kardialen Remodelings wie der linksatrialer Volumenindex (LAVI,  $p = 0,005$ ) und die Größe des endsystolischen linken Vorhofes ( $p = 0,001$ ) sowie die LVEF ( $p = 0,06$ ) mit den sST2-Konzentrationen assoziiert.

Die sich als signifikant erwiesenen *Baseline*-Parameter wurden zunächst mit dem Geschlecht korreliert und anschließend multivariat untereinander mittels eines *general linear models* adjustiert. Darüber konnte ein unabhängiger Einfluss des männlichen Geschlechts auf sST2 (3,11 ng/ml) sowie von Harnsäure, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und LAVI nachgewiesen werden. Wider Erwarten blieb eine Korrelation für die ursprünglichen Endpunkte der Aldo-DHF-Studie (*Peak*VO<sub>2</sub> und E/e') aus.

Die Informationen der niedrigen Mortalitäts- und Hospitalisierungszahlen (0,002%/23,6%) innerhalb des Studienzeitraumes konnten nicht mit den sST2-Serumkonzentrationen in prognostischen Zusammenhang gebracht werden. Auch die weitere Unterteilung in Therapie-Gruppenzugehörigkeit zeigte keine Veränderungen.

Im Jahresverlauf unterlagen die sST2-Werte der unterschiedlichen Quartile und Therapie-Gruppen leichten Schwankungen. Auch im Verlauf der zwölf Monate konnte kein Einfluss der ursprünglichen sST2-Konzentrationen auf die *Peak* VO<sub>2</sub> und E/e'-Werte sowie keine Assoziation der Spironolacton Einnahme mit dem sST2-Verlauf nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnten die wichtigen Ergebnisse eines unabhängigen Einflusses des männlichen Geschlechts, Harnsäure, LVEF und LAVI auf die sST2-Serumspiegel bei HFpEF-Patienten entdeckt werden.

Es bedarf weiterer Erforschung, ob Spironolacton den sST2-Spiegel bei HFpEF-Patienten erfolgreich senken kann und inwieweit es möglich und klinisch empfehlenswert ist, sST2 als klinischen Parameter zur Evaluierung eines Therapieerfolgs und zur Prognoseeinschätzung von Mortalität und Hospitalisierung zu nutzen.

## 6 Anhang

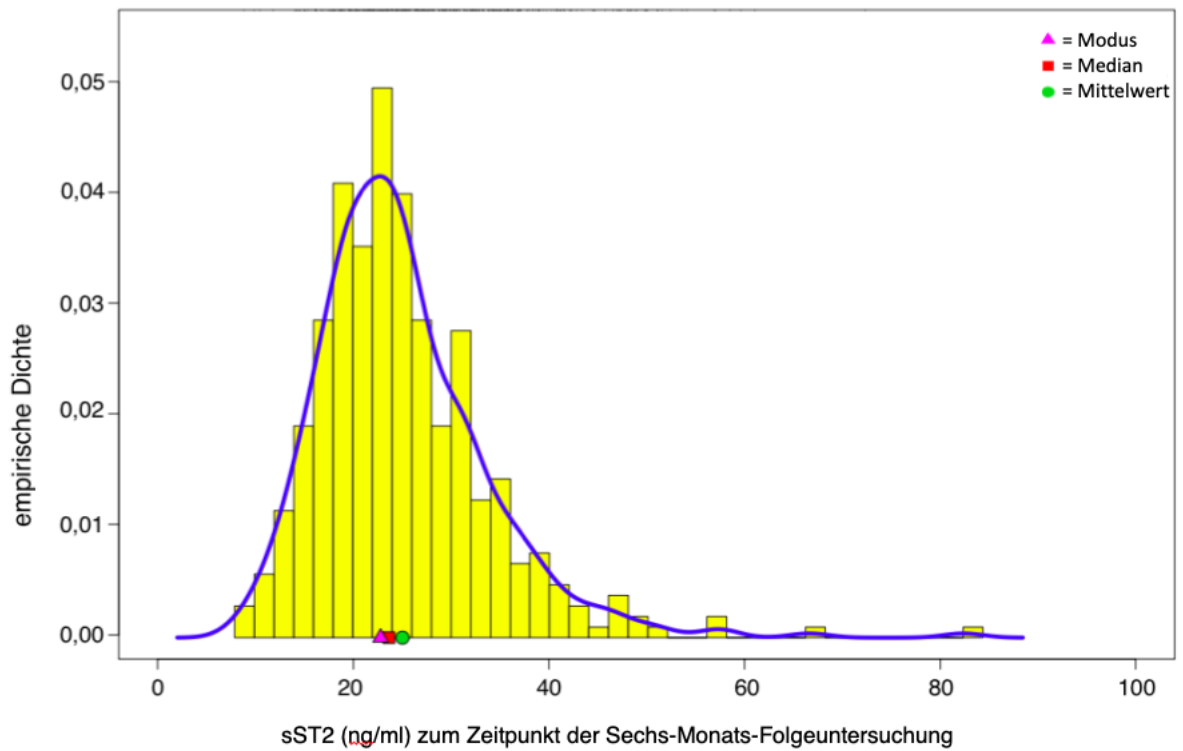


Abbildung A 1: sST2-Werte zum Zeitpunkt der F6

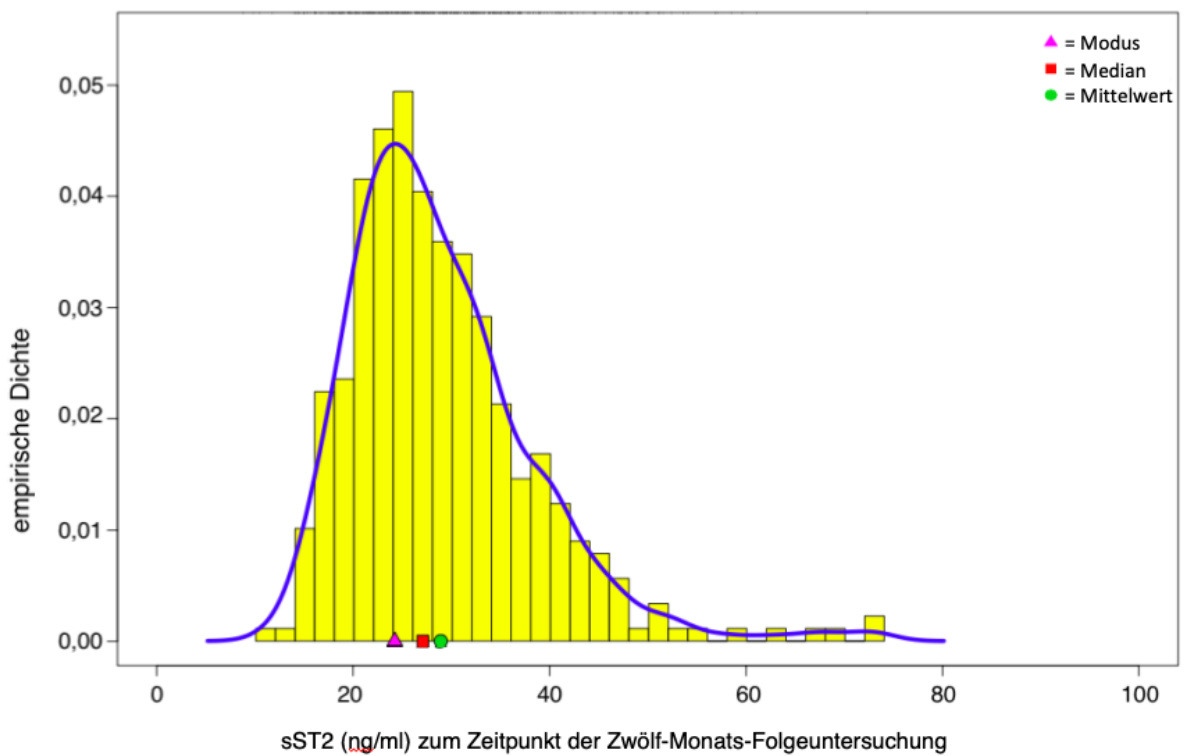


Abbildung A 2: sST2-Werte zum Zeitpunkt der F12

**Tabelle A 1: Univariate Modelle mit Zeit, Geschlecht, Therapie-Gruppe und Alter als Auswirkungen auf den sST2-Wert**

<b>Modell 12</b>		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung d. Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	67,79	0,827
Residuum	14,20	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
Zeit	750	< 0,001
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzung [95%-KI]	p-Wert
( <i>Intercept</i> )	28,80 [27,84;29,76]	< 0,001
Zeit: F6	-2,00 [-2,56;-1,47]	< 0,001
Zeit: F12	0,08 [-0,43;0,59]	0,77
<b>Modell 13</b>		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung d. Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	64,04	0,805
Residuum	15,55	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
Männlich	374	< 0,001
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzung [95%-KI]	p-Wert
( <i>Intercept</i> )	26,39 [25,21;27,57]	< 0,001
Männlich	3,74 [2,10;5,38]	< 0,001
<b>Modell 14</b>		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung d. Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	67,44	0,813
Residuum	15,55	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
Verum	374	0,47
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzung [95%-KI]	p-Wert
( <i>Intercept</i> )	27,84 [26,69;29,00]	< 0,001
Therapie/Verum	0,63 [-1,10;2,31]	0,47

– Fortsetzung Tabelle A 1–

Modell 15		
<b>ZUFÄLLIGE VARIABLEN</b>		
Variable	Schätzung d. Einflussfaktors	innerhalb der Korrelation
Pat/Pat	67,52	0,813
Residuum	15,55	
<b>FIXE VARIABLEN</b>		
<b>• Gesamtheit</b>		
Variable	Freiheitsgrade	p-Wert
Bas/Alter	374	0,77
<b>• Parameter Schätzungen</b>		
Variable	Schätzung [95%-KI]	p-Wert
( <i>Intercept</i> )	27,03 [18,94;34,69]	< 0,001
Bas/Alter	0,02 [-0,10;0,14]	0,77

Pat = Patient; F6 = Sechs-Monats-Folgeuntersuchung; F12 = Zwölf-Monats-Folgeuntersuchung; Verum = Patientengruppe, die Spironolacton als Studienmedikament erhielt; Bas = *Baseline*-Charakteristik

## 7 Literaturverzeichnis

- AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, Stevens SR, Felker GM, Borlaug BA, Chen HH, Tracy RP, Braunwald E, Redfield MM (2017): Soluble ST2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* **6**, e004382
- Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, Zannad F, Whellan DJ, Donahue MP, Piña IL et al. (2014): Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* **2**, 260–268
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, Bayes-Genis A, Anand I, Januzzi JL, Emdin M (2017): Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* **5**, 280–286
- Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN (2014): Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* **7**, 418–426
- Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV, Pillai AM, Abraham G, Dilip MN (2018): Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart J* **70**, 79–84
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ (2007): The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* **149**, 217–225
- Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, Croes R, Verstreken S, Goethals M, de Raedt H et al. (2008): Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* **52**, 2166–2174
- Bayes-Genis A, Januzzi JL (2015): The international ST2 consensus panel: Introduction. *Am J Cardiol* **115**, 1B-2B
- Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés M, Ordóñez-Llanos J (2010): Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol* **63**, 1171–1178
- Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R, Cano L, González B, Díez C, Pascual T et al. (2012): Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail* **14**, 32–38
- Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, Zamora E, Urrutia A, Lupón J (2014): Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol* **63**, 158–166
- Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B (2015): ST2 and Patient Prognosis in Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* **115**, 64B-69B



- Beltrán CJ, Núñez LE, Díaz-Jiménez D, Farfan N, Candia E, Heine C, López F, González MJ, Quera R, Hermoso MA (2010): Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 16, 1097–1107
- Berezin AE (2016): Prognostication in different heart failure phenotypes: The role of circulating biomarkers. *J Circ Biomark* 5, 1-8
- Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ (2012): Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: The HF-ACTION randomized trial. *J Am Heart Assoc* 308, 465–474
- Borlaug BA (2014): The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 11, 507–515
- Borlaug BA, Kass DA (2008): Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 4, 23–36
- Borlaug BA, Paulus WJ (2011): Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 32, 670–679
- Braunwald E (2008): Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358, 2148–2159
- Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, McMurray JJ, Wikstrand J, Cleland JGF, Aukrust P, Gullestad L (2014): Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail* 14, 268–277
- Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, Spittler A, Sautner T, Bonaros N, Wolner E, et al. (2004): Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med* 30, 1468–1473
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 2. 2017 [www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de) (Zugriff: 29.06.2018)
- Chang KW, Fox S, Mojaver S, Maisel AS (2017): Using biomarkers to guide heart failure management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15, 729–741
- Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A (2013): Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The dallas heart study. *Clin Chem* 59, 536–546
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C et al. (2017): Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19, 1574–1585
- Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL, Cheng S, Fradley MG, Kretschman D, Gao W et al. (2012): Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the framingham heart study. *Clin Chem* 58, 1673–1681

- Critical Care Diagnostics (2013): Presage® ST2 Assay- Instructions for Use. [http://www.criticaldiagnostics.com/US/products/pdfs/Presage\\_ELISA\\_Indication\\_For\\_Use.pdf](http://www.criticaldiagnostics.com/US/products/pdfs/Presage_ELISA_Indication_For_Use.pdf) (Zugriff: 4.5.2018)
- Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS (2010): Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J* **160**, 721–728
- Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, Zuckermann A, Aliabadi A, Gröger M, Maurer G, et al. (2013): Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol* **60**, 16–26
- Deutsche Herzstiftung e.V. (2017): Jahresbericht 2016. <https://www.herzstiftung.de/pdf/jahresbericht/jahresbericht-2016.pdf> (Zugriff: 27.1.2019)
- Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T (2009): Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – The Presage™ ST2 assay. *Clin Chim Acta* **409**, 33–40
- Dieplinger B, Egger M, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T (2010): Long-term stability of soluble ST2 in frozen plasma samples. *Clin Biochem* **43**, 1169–1170
- Donal E, Lund LH, Oger E, Bosseau C, Reynaud A, Hage C, Drouet E, Daubert JC, Linde C (2017): Importance of combined left atrial size and estimated pulmonary pressure for clinical outcome in patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **18**, 629–635
- Dzau VJ, Re R (1994): Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* **89**, 493–498
- Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B (2010): Rationale and design of the ‘aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure’ trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* **12**, 874–882
- Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen HD, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V et al. (2011a): Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* **100**, 755–764
- Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S et al. (2011b): Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* **58**, 1780–1791
- Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, Kraigher-Krainer E, Schmidt AG, Dungen HD, Kamke W et al. (2013a): Differential interaction of clinical charac-

- teristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction – Results of the Aldo-DHF trial. *Int J Cardiol* 169, 408–417
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013b): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 309, 781–791
- Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Durstewitz K, Schmidt, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach I, Dungen H, Tschöpe C et al. (2014): Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 17, 214–223
- Enright PL (2003): the six-minute walk test. *Respir Care* 48, 783–785
- Farris SD, Moussavi-Harami F, Stempien-Otero A (2017): Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology. *Heart Fail Rev* 22, 141–148
- Foley TA, Mankad SV, Anavekar NS, Bonnichsen CR, Morris MF, Miller TD, Araoz PA (2012): Measuring left ventricular ejection fraction-techniques and potential pitfalls. *Eur Card Rev* 8, 108–114
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, de Berardinis B, Motiwala S, Wang TJ, Januzzi JL (2014): Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2, 65–72
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Hsu JJ, Ziaecian B, Fonarow GC (2017): Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: clinical implications and future directions. *J Am Coll Cardiol HF* 5, 763–771
- Huang A, Qi X, Hou W, Qi Y, Zhao N, Liu K (2018): Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiol* 73, 41–48
- Ingle L, Cleland JGF, Clark AL (2014): The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med* 57, 244–253
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2018): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017– Implantierbare Defibrillatoren– Implantation. [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/09n4defiimpl/QSKH\\_09n4-DEFI-IMPL\\_2017\\_BUAW\\_V02\\_2018-08-01.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/09n4defiimpl/QSKH_09n4-DEFI-IMPL_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf) (Zugriff: 02.02.2019)
- Jacobi J, Schmieder RE (2004): Volkskrankheit Hypertonie–„Deutschland ist Europameister.“ *Bayer Aztebl* 10, 564–568
- Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S (2015a): ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 115, 26B-31B

- Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB (2015b): ST2 Testing for Chronic Heart Failure Therapy Monitoring: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 115, 70B-75B
- Kakkar R, Lee RT (2008): The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 7, 827–840
- Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ (2016): Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure and preserved ejection fraction a randomized, controlled trial. *J Am Heart Assoc* 315, 36–46
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M et al. (2014): Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 63, 447–456
- Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S (2001): Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Bioph Res Co* 284, 1104–1108
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, Dries D, Tang WH, Wu AH, Fang JC et al. (2010): High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 4, 180–187
- Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP (2012): Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure – Clinical perspective. *Circ Heart Fail* 5, 183–190
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T et al. (2015): 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* 16, 233–271
- Laufs U, Anker SD, Baldus S, Birner C, Falk V, Perings CA, Pieske B (2017): ESC-Pocket Guidelines Herzinsuffizienz; Kurzfassung der ESC-Leitlinie Herzinsuffizienz 2016. Hrsg. von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Börm Bruckmeier, Grünwald 2017 [https://leitlinien.dgk.org/files/PLL\\_2017\\_HI\\_Auflage2.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/PLL_2017_HI_Auflage2.pdf) (Zugriff: 03.01.2018)
- Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, Birner C (2017): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 11, 183–192
- Lu J, Snider JV, Grenache DG (2010): Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clin Chim Acta* 411, 1825–1826
- Luchner A, Birner C, Laufs U (2016): BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Dtsch Arztebl International* 113, 10-12
- Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Löfman I, Ennezat PV, Sportouch-Dukhan C, Drouet E, Daubert JC, Linde C (2014): Association between cardiovascular vs.

- non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* **16**, 992–1001
- Maisel A, Xue Y, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, Butler J, Pitt B, Clopton P, de Boer RA (2014): Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am J Cardiol* **114**, 737–742
- Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL (2011): Usefulness of Soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* **107**, 259–267
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **33**, 1787–1847
- Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY (2008): IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* **205**, 339–346
- Miller AM, Purves D, McConnachie A, Asquith DL, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, Ford I, McLean JS, Packard CJ et al. (2012): Soluble ST2 Associates with Diabetes but Not Established Cardiovascular Risk Factors: A New Inflammatory Pathway of Relevance to Diabetes? *PLOS ONE* **7**, e47830
- Moussion C, Ortega N, Girard JP (2008): The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel ‘Alarmin’? *PLOS ONE* **3**, e3331
- Mueller T, Jaffe AS (2015): Soluble ST2—Analytical considerations. *Am J Cardiol* **115**, 8B-21B
- Nagy AI, Hage C, Merkely B, Donal E, Daubert JC, Linde C, Lund LH, Manouras A (2018): Left atrial rather than left ventricular impaired mechanics are associated with the pro-fibrotic ST2 marker and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Intern Med* **283**, 380–391
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R (2009): Heart Failure: the Commonest Reason for Hospital Admission in Germany. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 269–275
- Norman HS, Oujiri J, LaRue SJ, Chapman CB, Margulies KB, Sweitzer NK (2011): Decreased Cardiac Functional Reserve in Heart Failure with Preserved Systolic Function. *J Card Fail* **17**, 301
- Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz 2017: s.a. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz

- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017): Deutschland: Länderprofil Gesundheit 2017. OECD Publishing, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264285200-de> (Zugriff am 28.04.2019)
- Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, de Filippi CR (2016): Soluble ST2 for prediction of heart failure and cardiovascular death in an elderly, community-dwelling population. *J Am Heart Assoc* 5, e003188
- Pascual-Figal DA, Januzzi JL (2015): The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 115, 3B-7B
- Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, Pastor-Perez F, Valdés M, Januzzi JL (2011): Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 13, 718–725
- Paulus W, Brutsaert D, Gillebert TC, Rademakers FE, Sys S, Leite-Moreira AF, Hess O, Jiang J, Kaufmann P, Mandinov L (1998): How to diagnose diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 19, 990–1003
- Paulus WJ, Tschöpe C (2013): A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 62, 263–271
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Petutschnigg J, Edelmann F (2018): Heart failure with mid-range ejection fraction and with preserved ejection fraction. *Herz* 43, 392–405
- Pocock SJ, Simon R (1975): Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 31, 103–115
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA et al. (2016): 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* 37, 2129–2200
- Pouleur H (1994): Role of neurohormones in ventricular adaptation and failure. *Am J Cardiol* 73, 36C-39C
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *J Am Heart Assoc* 289, 194–202

- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL et al. (2013): Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc* 309, 1268–1277
- Roh J, Houstis N, Rosenzweig A (2017): Why don't we have proven treatments for HFpEF? *Circ Res* 120, 1243–1245
- Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl Int* 262–268
- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006): Depression in heart failure: A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48, 1527–1537
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT (2007): IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 117, 1538–1549
- Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, Brunner-La Rocca HP (2015): Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 17, 1006–1014
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X et al. (2005): IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 23, 479–490
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CS, Maggioni AP et al. (2014): New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 35, 2797–2815
- Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, Konety S, Kucharska-Newton A, Sueta CA, Mosley TH et al. (2017): Heart failure stages among older adults in the community: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 135, 224–240
- Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, Li S-Y, de Filippi CR (2011): Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem* 57, 874–882
- Sharma K, Kass DA (2014): Heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Res* 115, 79–96
- Solomon SD, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Shah AM, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J et al. (2012): The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 380, 1387–1395
- Statistisches Bundesamt (2019) – Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10) 2015.  
<https://www.genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionna>

- me=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschiessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83 (Zugriff: 27.1.2019)
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F, Sanderson JE (2010): Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 96, 1017–1023
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z (2008): Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 29, 339–347
- Tsai EJ, Liu Y, Koitabashi N, Bedja D, Danner T, Jasmin J-F, Lisanti MP, Friebe A, Takimoto E, Kass DA (2012): Pressure-overload induced subcellular re-localization/oxidation of soluble guanylate cyclase in the heart modulates enzyme stimulation. *Circ Res* 110, 295–303
- Upadhyya B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW (2015): Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol* 12, 294–304
- U.S. FDA (2011) U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION/ U.S. Department of Health and Human Services: Substantial Equivalence Determination – decision summary – assay only template. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/k111452.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k111452.pdf) (Zugriff: 30.05.2018)
- van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MP, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Laarman GJ, Somsen A, et al. (2012): Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 126, 830–839
- van Kimmenade RR, Januzzi JL (2012): Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 58, 127–138
- van Riet E, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH (2016): Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 18, 242–252
- Vollert JO, Möckel M, Schröder M, Kretschmar A, Knebel F, Stangl K, von Knobelsdorff-Brenkenhoff J, Schulz-Menger J, Waigand J, Gwosc S: Herzinsuffizienz Pathophysiologie und Diagnostik/Behandlung. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.): *Harrisons: Innere Medizin*. 19. Auflage; ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin 2016, 2, 1830-1847
- Wachter R (2015): Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität. *Dtsch Med Wochenschr* 140, 402–405
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ et al. (2006): Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 355, 2631–2639
- Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, Ho JE, Fradley MG, Ghorbani A, Xanthakis V et al. (2012): Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: The framingham heart study. *Circulation* 126, 1596–1604



- Weber KT, Brilla CG (1991): Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83, 1849–1865
- Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT (2003): Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 107, 721–726
- Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, McInnes IB, Dargie HJ, McMurray JJ (2010): Serum soluble ST2: A potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55, 243–250
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A et al. (2011): Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 4, 44–52
- Wu AH, Wians F, Jaffe A (2013): Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J* 165, 995–999
- Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC, Aragam J, Cheng S, Ho J, Coglianese E, Levy D, Colucci WS, Felker GM et al. (2013): Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: Implications for screening. *J Am Heart Assoc* 2, e000399
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM et al. (2017): 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136, e137–e161
- Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Ärnlöv J (2008): Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 385, 2107–2116
- Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA (2013): Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review. *Rehabil Res Pract* 2013, 1–5
- Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE (2011): Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 124, 2491–2501
- Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA, Prescott MF, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD (2016): Plasma biomarkers reflecting profibrotic processes in heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 9, e002551