

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. S. Frantz

**Einfluss der intrahospitalen Nierenfunktion auf das Überleben
von Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Andrea Klein

aus Marktheidenfeld

Würzburg, Oktober 2022

Referent: Prof. Dr. med. S. Störk

Korreferent: Prof. Dr. med. C. Wanner

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

Einleitung	1
Stand der Forschung.....	3
1. Herzinsuffizienz	3
1.1 Klassifikationen.....	3
1.2 Epidemiologie	5
1.3 Ätiologie.....	7
1.4 Symptomatik und diagnostisches Assessment	8
1.5 Komorbidität	9
1.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	11
1.7 Therapie der akuten Herzinsuffizienz	13
2. Akute Verschlechterung der renalen Funktion als Komplikation bei akuter Herzinsuffizienz	13
2.1 Terminologie	14
2.2 Nierenfunktionsparameter	15
2.2.1 Serum-Kreatinin.....	15
2.2.2 Glomeruläre Filtrationsrate	17
2.3 Epidemiologie	19
2.4 BUN/Crea-Ratio als Surrogatparameter für eine kardial bedingte renale Dysfunktion.....	21
2.5 Ätiologie und Pathogenese.....	22
2.6 Diagnostisches Vorgehen und Therapie	24
3. <i>Echtes WRF vs. Pseudo-WRF</i>	24
3.1 Klinische Zeichen und Scores	25
3.2 NT-proBNP	26
3.3 Hämokonzentration	27
Studienkollektiv und Methoden	28
1. Studiendesign des Acute Heart Failure Registry Würzburg	28

2. Studienablauf	30
2.1 Baseline Visit	30
2.2 Daily Visit	30
2.3 Discharge Visit	30
2.4 Follow-up	31
3. Ethische Aspekte	31
4. Primäre und sekundäre Endpunkte	32
5. Für die Auswertung eingeführte Definitionen	32
6. Ziele und Hypothesen der Arbeit	34
7. Datenanalyse	34
Ergebnisse	36
1. Wahl des Studienkollektivs	36
1.1 Patient:innen-Charakteristika	37
1.1.1 Gesamtkollektiv	37
1.1.2 Subgruppe mit WRF	41
1.2 NYHA-Stadium	46
1.2.1 Gesamtkollektiv	46
1.2.2 Subgruppe mit WRF	47
1.3 Stauungszeichen	48
1.3.1 Gesamtkollektiv	48
1.3.2 Subgruppe mit WRF	48
1.4 Verlauf der Nierenfunktion intrahospital und im Follow-up	49
1.4.1 Gesamtkollektiv	49
1.4.2 Subgruppe mit WRF	52
1.5 Prädiktoren für WRF	54
1.6 Endpunkte	56
1.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes	56
1.6.2 Intrahospitale Mortalität	57

1.6.3	6-Monats-Rehospitalisierung.....	57
1.6.4	6-Monats-Mortalität.....	58
2.	<i>Kein WRF vs. Pseudo-WRF vs. Echtes WRF</i>	59
2.1	Orthodema-Score	60
2.1.1	Länge des Krankenhausaufenthaltes	61
2.1.2	6-Monats-Rehospitalisierung.....	61
2.1.3	6-Monats-Mortalität.....	62
2.2	NT-proBNP-Reduktion.....	64
2.2.1	Länge des Krankenhausaufenthaltes	65
2.2.2	6-Monats-Rehospitalisierung.....	65
2.2.3	6-Monats-Mortalität.....	66
2.3	Hämokonzentration	67
2.3.1	Länge des Krankenhausaufenthaltes	68
2.3.2	6-Monats-Rehospitalisierung.....	68
2.3.3	6-Monats-Mortalität.....	69
	Diskussion.....	71
1.	Vergleich mit anderen AHF-Studienkollektiven	71
1.1	Baseline Charakteristika.....	71
1.2	Verlauf der Nierenfunktion.....	72
1.3	Inzidenz WRF	74
2.	Risikofaktoren für WRF	74
3.	Prognose.....	74
3.1	Hospitalisierungsdauer	74
3.2	Intrahospitale Mortalität	75
3.3	6-Monats-Rehospitalisierung.....	76
3.4	6-Monats-Mortalität.....	76
4.	Klinische Relevanz des Konzepts WRF	77

4.1	Intrahospitale Veränderung der Nierenfunktion vs. Nierenfunktion bei Aufnahme und Entlassung	77
4.2	Heterogene Konzepte und Definitionen.....	78
4.3	Wahl der Definition für WRF	79
4.4	Echtes WRF vs. Pseudo-WRF	81
4.5	Surrogatparameter für die Definition von <i>Echtes WRF</i> und <i>Pseudo-WRF</i>	82
5.	Fazit für die Praxis.....	86
6.	Fazit für die klinische Forschung.....	86
7.	Limitationen	87
	Zusammenfassung.....	89
	Appendix	91
1.	Abkürzungsverzeichnis	91
2.	Abbildungsverzeichnis.....	94
3.	Tabellenverzeichnis.....	96
4.	Formelverzeichnis	98
5.	Ergänzende Abbildungen und Tabellen	99
6.	Literatur	106
7.	Danksagung	120
8.	Lebenslauf.....	121
9.	Kongressteilnahmen.....	122

Einleitung

Herzinsuffizienz ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. In Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 4% [2]. Bedingt durch den demographischen Wandel einer alternden Gesellschaft wird die Prävalenz in den kommenden Jahren steigen [3, 4]. Trotz des medizinischen Fortschritts bleibt die Lebenserwartung dieser Patient:innen stark eingeschränkt, in Studien werden 5-Jahres Mortalitätsraten von bis zu 60% berichtet [5-7]. Durch verbesserte Therapiemöglichkeiten von Erkrankungen, die einer Herzschwäche zugrunde liegen, sterben diese Patient:innen seltener am Akutereignis, z. B. einem Myokardinfarkt. Stattdessen entwickeln sie eine chronische Herzinsuffizienz, an der sie im langfristigen Verlauf versterben [3, 8-10]. Vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder bei einer akuten Verschlechterung der Herzleistung ist die Lebensqualität stark beeinträchtigt und der Leidensdruck der Patient:innen sehr hoch.

Während die chronische Herzinsuffizienz eine schleichende, langsam progrediente Verschlechterung der Herzfunktion bedeutet, kommt es bei einer akuten Dekompensationsepisode zu einem raschen und dramatischen Einbruch der Herzleistung und die Patient:innen müssen notfallmäßig stationär im Krankenhaus behandelt werden. Vor allem bei wiederholten Dekompensationen und schweren, fortgeschrittenen Krankheitsverläufen gelingt das Wiedererreichen des Zustandes vor Krankenhausaufenthalt zunehmend schlechter. Jede Hospitalisierung im Rahmen einer akuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz erhöht die 1-Jahres-Mortalität deutlich [11].

Kardiale und renale Komplikationen sind pathophysiologisch eng verbunden. Eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen während der Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung ist das akute Nierenversagen, das sich aufgrund verschiedener Pathomechanismen entwickeln kann. Bei Verschlechterung der Herzleistung kommt es häufig auch zu einem Abfall der Nierenfunktion, sowohl durch eine stark verminderte Organdurchblutung, als auch durch venösen Rückstau aufgrund einer deutlich eingeschränkten Pumpfunktion des rechten Herzens. Zudem werden dem Körper durch die in der Regel erforderliche forcierte Diurese größere Mengen Flüssigkeit entzogen. Dies bessert einerseits die Symptomatik der Herzinsuffizienz, kann aber auch über die Reduktion des intravasalen Volumens ein akutes prärenales Nierenversagen induzieren. Im klinischen Alltag ist dies ein häufiges Problem, da viele Herzinsuffizienz-Patient:innen bereits vor Hospitalisierung an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden [12-14], häufig aggraviert durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Atherosklerose [15, 16].

Einleitung

In den vergangenen Jahren wurde in Studien die akute Verschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen der akut dekompensierten Herzinsuffizienz als wichtiger prognostischer Faktor für einen längeren Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate nach Entlassung ermittelt [17]. Es ist jedoch umstritten, ob die akute Verschlechterung der Nierenfunktion an sich die Prognose der Patient:innen negativ beeinflusst oder ob die Abnahme der Nierenfunktion nur als „Marker“ für Patient:innen mit besonders schwerer Herzinsuffizienz dient, die eine ohnehin schlechtere Prognose aufweisen. Zudem wird diskutiert, ob ein akutes Nierenversagen, wenn es im Rahmen einer effektiven Herzinsuffizienztherapie auftritt, noch Einfluss auf die Prognose der Patient:innen hat.

Diese Diskussionspunkte werden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Anhand von Daten des Acute Heart Failure Registers Würzburg (AHF-Register) wird der Einfluss der intrahospitalen Nierenfunktion von Patient:innen mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz auf Hospitalisierungsdauer, intrahospitale Mortalität sowie 6-Monats-Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate analysiert. Zudem wird untersucht, ob eine effektive intrahospitale Herzinsuffizienztherapie, gemessen anhand verschiedener Surrogatparameter, den Einfluss der intrahospitalen Nierenfunktion auf die Prognose modifiziert.

Stand der Forschung

1. Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Körper mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel sowohl unter Ruhe- als auch Belastungsbedingungen zu gewährleisten [3]. Wurde in der Vergangenheit die Herzinsuffizienz nur durch eine Veränderung der Hämodynamik im Sinne eines unzureichenden Herzzeitvolumens definiert, so wurde diese Definition in den letzten Jahren um eine neurohormonale und metabolische Komponente ergänzt. Herzinsuffizienz kann demnach anhand verschiedener Kriterien differenziert werden.

1.1 Klassifikationen

Es existieren verschiedene Kategorisierungsmöglichkeiten:

- Nach Lokalisation: Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz
- Nach Ursache der funktionellen Störung (siehe **Tabelle 1**)
 - a. Reduzierte systolische linksventrikuläre Pumpfunktion: HFrEF
 - b. Verminderte diastolische Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion: HFpEF
 - c. Zwischenstufe zwischen HFrEF und HFpEF: HFmrEF
- Nach Schwere der Symptomatik, z.B. anhand der NYHA-Klassifikation
- Nach zeitlichem Verlauf: chronische vs. akute Herzinsuffizienz bzw. chronisch vs. de novo aufgetretene Herzinsuffizienz

Tabelle 1: HFrEF, HFmrEF und HFpEF nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2019

Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter LVEF (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (HFpEF)
Symptome ± Zeichen*	Symptome ± Zeichen*	Symptome ± Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml)	
	echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels	

* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patient:innen unter Diuretika-Therapie

konzipiert nach [3, 18]

Im klinischen Alltag ist vor allem die Unterteilung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion relevant, da diese Krankheitsbilder verschiedenen Entstehungsprozessen unterliegen und sich auch im Hinblick auf Komorbiditäten und Therapieansprechen unterscheiden [19-26].

Patient:innen werden je nach Schwere der Luftnot in vier NYHA-Stadien eingeteilt. Anhand dieser Stadien ist zum einen eine bessere Abschätzung der Prognose, zum anderen die leitliniengerechte Therapie der einzelnen Patient:innen möglich (siehe **Tabelle 2**) [3].

Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Belastung
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, aber Beschwerden bei geringer Belastung
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden in Ruhe und bei allen körperlichen Aktivitäten

Nach [27]

Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Herzinsuffizienz lassen sich zwei Verlaufsformen unterscheiden: Ein Großteil der Betroffenen präsentiert über einen längeren Zeitraum eine schleichend progrediente Zustandsverschlechterung und Leistungsabnahme. Diese Gruppe sucht meist Hausärzt:innen oder Kardiolog:innen in der ambulanten Versorgung auf und kann mit einer Kombination aus Lebensstiländerung und oraler medikamentöser Therapie behandelt werden. In einer Auswertung der Daten von 123.925 Mitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung wurde in ca. 63% der Fälle die Diagnose der Herzinsuffizienz in einer ambulanten Praxis gestellt, 62% davon durch Hausärzt:innen, 15% durch niedergelassene Kardiolog:innen [28]. Bei diesen Patient:innen wird von einer chronischen Herzinsuffizienz gesprochen. Bleiben diese Symptome über eine gewisse Zeit (gemäß ESC-Leitlinien von 2016 über einen Monat) unverändert, so wird dies als eine stabile chronische Herzinsuffizienz bezeichnet.

Verschlechtert sich jedoch der Zustand der Patient:innen innerhalb weniger Wochen bis Tage, so wird von akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (AHF_{chronisch}) gesprochen; sie bildet den Großteil der Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz. Ihr werden etwa zwei Drittel der Betroffenen zugerechnet [18, 29]. Dem gegenüber stehen Pa-

tient:innen, bei denen keine Herzinsuffizienz vorbekannt ist und die im Rahmen der Erstmanifestation ein rasches Auftreten Herzinsuffizienz-typischer Symptome zeigen: die sogenannte *de novo* akute Herzinsuffizienz (AHF_{de novo}). Eine AHF_{de novo} tritt bei 25 - 49% der Patient:innen auf. Die Betroffenen sind jünger und leiden zahlenmäßig unter weniger Komorbiditäten als Patient:innen mit AHF_{chronisch} [29-31]. Daten großer AHF-Studien deuten darauf hin, dass eine akute Dekompensation in den Gruppen der HFrEF und HFpEF ähnlich oft auftritt [32, 33]. Das Alter der Patient:innen liegt im Durchschnitt zwischen 70-73 Jahren [29].

Eine akute Herzinsuffizienz stellt ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild dar [34]. Dabei zeigen Patient:innen mit einer AHF_{de novo} eine bessere Prognose als diejenigen mit einer AHF_{chronisch}. Eine Ausnahme bildet hier der kardiogene Schock, der mit einem Multiorganversagen und einer sehr hohen Mortalitätsrate einhergeht [31, 35].

Wiederholte Krankenhausaufenthalte spiegeln die Schwere des Krankheitsverlaufes bei AHF_{chronisch} wider. Die erste Hospitalisierung schließt sich meist an eine lange Phase der klinischen Stabilität und weitgehenden Beschwerdefreiheit an. Ihr folgen oft weitere Krankenhausaufenthalte und eine zunehmende Verschlechterung des klinischen Zustandes. Mit jeder Rehospitalisierung verringert sich die Überlebensrate: Nach einer Rehospitalisierung leben Betroffene im Mittel noch 2,5 Jahre, nach vier Rehospitalisierungen nur 1,3 Jahre. Die Anzahl an Rehospitalisierungen stellt einen Prädiktor für die Mortalität der Patient:innen dar (siehe **Abb. 1**) [11, 31].

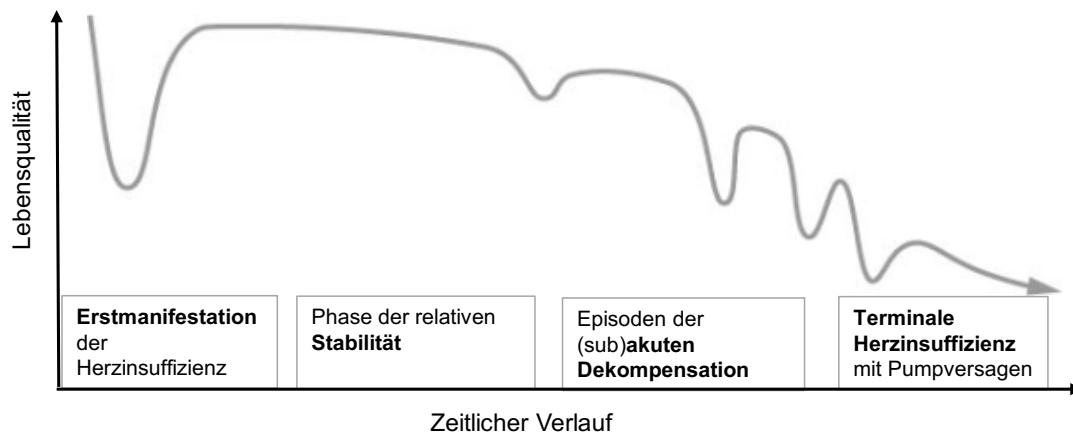


Abb. 1: Typischer klinischer Verlauf der Herzinsuffizienz [36]

1.2 Epidemiologie

Weltweit liegt die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz bei über 37,7 Millionen Patient:innen. In der *Global Burden of Disease Study* wurde gezeigt, dass im Jahr 2013 17,3 Millionen Menschen an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen starben; dies

entspricht einem Anstieg der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-erkrankungen um 41% gegenüber 1990 [37]. Eine Auswertung von Daten volljähriger AOK-Versicherter in Deutschland bezifferte die Prävalenz mit 5,3% [38]. Eine aktuelle Auswertung von Daten des *Health Risk Institute*, die ca. 10% aller gesetzlich Krankenversicherten umfasste, benannte eine geringfügig niedrigere Prävalenz der Herzinsuffizienz von 3,9% [2]. Die Inzidenzrate in dieser Analyse aus dem Jahr 2011 lag bei 655 pro 100.000 Mitglieder [2]. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei Männern bei 75-79 Jahren, bei Frauen wurde die Diagnose im Schnitt fünf bis zehn Jahre später gestellt, im Mittel im Alter von 80-84 Jahren [3]. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz sind stark altersabhängig: Nach den Daten des Krankenhaus-Reports 2021, in dem die Daten von 26 Millionen AOK-Versicherten ausgewertet und auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet wurden, lag die Prävalenz der <60-Jährigen bei 11%, bei den 60-74-Jährigen bei 28% und bei den 75-90-Jährigen bei 55% [38]. Die Jahresinzidenz und -prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen von 2010 ist in **Abb. 2** abgebildet.

Vergleicht man HFpEF und HFrEF, so zeigt sich der deutliche Trend, dass mit zunehmendem Lebensalter der Anteil der Patient:innen mit HFrEF, also einer Einschränkung der systolischen Pumpfunktion, abnimmt, und der Anteil an HFpEF-Patient:innen steigt [39].

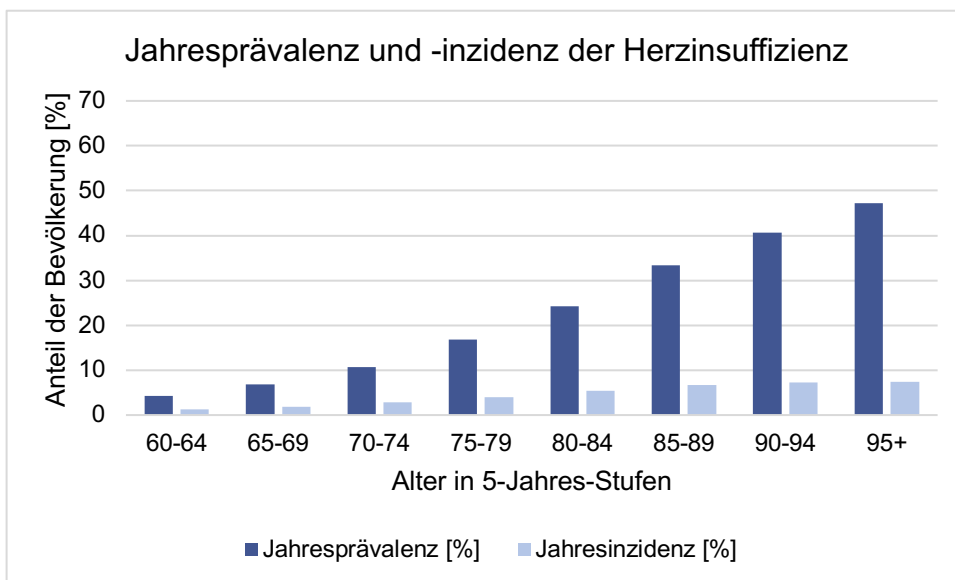


Abb. 2: Jahresprävalenz und -inzidenz der Herzinsuffizienz im Jahr 2010 in verschiedenen Altersgruppen modifiziert nach Kaduskiewicz et al. 2014 [6]

In den letzten Jahren stieg die Zahl an Patient:innen, die aufgrund einer Episode mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, stetig an (siehe **Abb. 3**). Im Jahr 2006 war die Herzinsuffizienz zum ersten Mal, mit 317.000 Hauptdiagnosen, der häu-

figste Grund für einen Krankenhausaufenthalt in Deutschland [40]. 41,2% der Herzinsuffizienz-Patient:innen wurden nach Daten des Krankenhaus-Reports 2021 im Jahr 2018 stationär aufgenommen, 9,4% der Hospitalisierungen waren Herzinsuffizienz-bedingt [38]. Dieser starke Anstieg der Zahl der Krankenhausaufenthalte bedeutet einen enormen Kostenanstieg. Die Gesamtkosten der Herzinsuffizienztherapie lagen 2002 bei 2,4 Mrd.€, sie nahmen bis zum Jahr 2015 um 120% auf 5,3 Mrd. € zu [41].

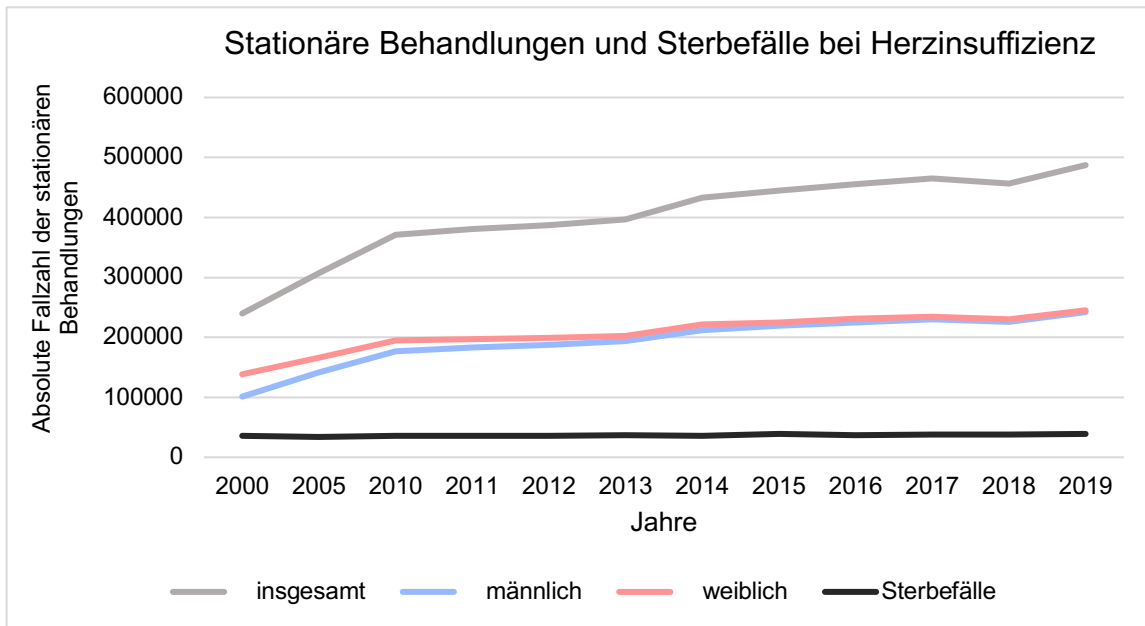


Abb. 3: Fallzahlen der stationären Behandlungen und Sterbefälle bei Herzinsuffizienz nach Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes [41]

1.3 Ätiologie

Häufigste Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sind koronare Herzkrankheit oder arterielle Hypertonie bzw. hypertensive Herzerkrankung. Seltener sind Arrhythmien, valvuläre Dysfunktionen, nicht-ischämische Kardiomyopathien wie die dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie sowie Perikarderkrankungen. Sehr selten ist die *High Output Heart Failure* bei Anämie oder thyreotoxischer Krise [3, 18]. Verschiedenste kardiale und nicht-kardiale Trigger können zu einer akuten Herzinsuffizienz führen. Ursachen einer de novo akuten Herzinsuffizienz (AHF_{de novo}) sind vor allem eine akute Dysfunktion des Myokards ischämischer, entzündlicher oder toxischer Genese, eine akut auftretende Insuffizienz der Herzklappen oder eine Perikardtamponade. Hauptursachen einer akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (AHF_{chronisch}) sind Infektionen, Rhythmusstörungen, unkontrollierter Bluthochdruck und Nicht-Adhärenz an medikamentöse Therapie oder Ernährungsempfehlungen [37].

In der französischen EFICA-Studie waren kardiale Ischämie, Arrhythmien und Erregungsleitungsstörungen sowie Infektionen, vor allem der Lunge, die häufigsten Ursachen für eine akute kardiale Dekompensation [42]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch das OPTIMIZE-HF Trial, hier wurden zusätzlich zu den zuvor aufgeführten Ursachen noch unkontrollierter Bluthochdruck und Nicht-Adhärenz an die medikamentöse Therapie als häufige Auslöser genannt. Bei ca. 19% der Patient:innen lagen zwei oder mehr Faktoren vor, die zur akut dekompensierten Herzinsuffizienz führten [43]. Krankheitsbilder, die besonders rasche therapeutische Intervention erfordern, sind das akute Koronarsyndrom, hypertensive Notfälle, Tachyarrhythmie, schwere Bradykardie oder hochgradige kardiale Blockbilder, akute Lungenarterienembolie oder akute mechanische Ursachen für die Herzinsuffizienz (siehe **Abb. 4**) [18].

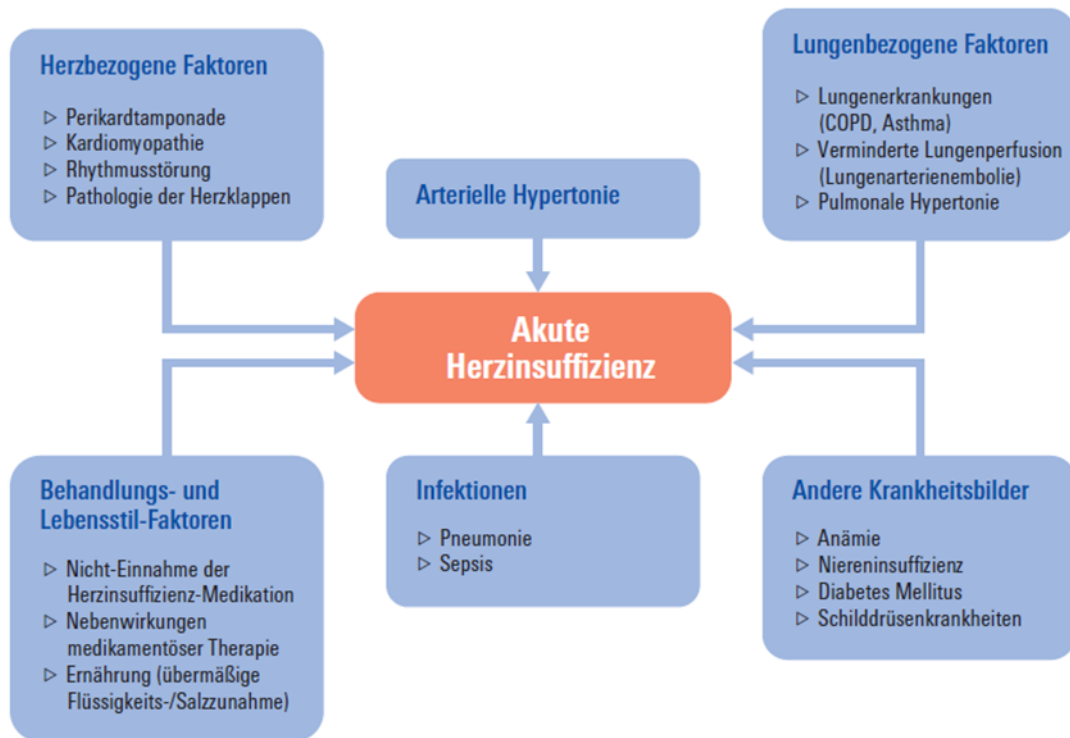


Abb. 4: Auslöser einer akuten Herzinsuffizienz, modifiziert nach Cowie et al. 2014 [44]

1.4 Symptomatik und diagnostisches Assessment

Eines der häufigsten Symptome ist akute Dyspnoe; zunächst bei Belastung, im Verlauf auch in Ruhe. Orthopnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe kennzeichnen einen besonders schweren Verlauf. In einer britischen Studie beschrieben 30% der Patient:innen starke Luftnot, 40% verminderte körperliche Belastbarkeit und 43% mittel- bis hochgradig periphere Ödeme [45]. Weitere wichtige, aber unspezifische Beschwerden schließen Fatigue, keuchende Atmung, ein aufgeblähtes Abdomen, Gewichtsveränderungen und

Verwirrtheit ein [46]. Auch eine periphere Hypoperfusion und verminderte Organdurchblutung kann auftreten. Diese zeigt sich durch kalte Extremitäten, Zyanose und Marmorierung der Haut; die Minderdurchblutung der Niere bedingt eine geringe Urinausscheidung, die des Gehirns neu auftretende, zunehmende Bewusstseinsstörungen [3]. Ein früher Beginn und eine strukturierte Diagnostik sind bei akuter Herzinsuffizienz essenziell, um so rasch wie möglich erste therapeutische Schritte einzuleiten.

Nach einer Anamnese, die sich auf AHF-typische Symptome und Komorbiditäten fokussiert, folgt die klinische Untersuchung der Patient:innen. Es finden sich, als Zeichen der kardialen Stauung, am häufigsten periphere Ödeme, und bei der Auskultation der Lunge vor allem basal beidseits feuchte Rasselgeräusche [46]. Die Messung des arteriellen Blutdrucks gibt Auskunft über den aktuellen hämodynamischen Status der Patient:innen, erlaubt aber auch Rückschlüsse auf die Prognose des Patient:innen: In Studien zeigte sich, dass bei Hypotonie eine schlechtere Prognose vorliegt als bei normalen oder erhöhten Blutdruckwerten [18, 46]. Im Anschluss werden ein EKG und ein Röntgenbild der Lunge durchgeführt, wobei das EKG hierbei einen hohen negativen prognostischen Wert besitzt [47]. Im Röntgenbild der Lunge finden sich oft Hinweise auf eine Flüssigkeitsüberladung wie ein Lungenödem oder Pleuraergüsse sowie ein erhöhter Herz-Thorax-Quotient als Zeichen einer pathologischen Kardiomegalie [48, 49]. Eine Echokardiographie kann wichtige Hinweise auf die Genese der akuten Herzinsuffizienz geben und erlaubt eine Einschätzung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Eine Blutgasanalyse gibt Hinweise über den Säure-Base-Haushalt und die Gasverteilung im Blut. Weitere wichtige Blutuntersuchungen schließen die Bestimmung des kardialen Troponins, von Nieren-, Leber- und Schilddrüsenfunktionsparametern, Elektrolyten und des Blutzuckers ein [18]. Ist die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz gestellt, muss im nächsten Schritt der auslösende Pathomechanismus geklärt werden: So können ein akutes Koronarsyndrom durch EKG und Blutuntersuchung, ein hypertensiver Notfall über die Messung des arteriellen Blutdrucks und Arrhythmien, Bradykardien oder Erregungsleitungsstörungen mittels EKG diagnostiziert und im Anschluss kausal therapiert werden.

1.5 Komorbidität

Die Mehrheit der Patient:innen mit Herzinsuffizienz leidet an multiplen Begleiterkrankungen. Ob zuerst eine Komorbidität vorlag, die das Risiko der Herzinsuffizienz erhöhte, oder zuerst die Herzinsuffizienz, die das Auftreten der Komorbidität begünstigte, ist oft nicht eindeutig zu bestimmen. Eindeutig ist dagegen die große Bedeutung der Komorbiditäten hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Lebensqualität der Betroffenen. So können sie die Schwere der Herzinsuffizienzsymptome zusätzlich negativ beeinflussen

oder eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie erschweren. Medikamente, die zur Behandlung der Komorbiditäten eingesetzt werden, können zudem zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen.

Komorbiditäten tragen in großem Umfang zur hohen Rehospitalisierungsrate bei, in Studien werden sie als Hauptursache für einen erneuten Krankenhausaufenthalt nach einem und nach drei Monaten genannt [50]. Dabei kann zwischen kardialen und nicht-kardialen Erkrankungen unterschieden werden. Zu den kardialen Komorbiditäten werden vor allem arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen, am häufigsten Vorhofflimmern, gezählt. Zu den nicht-kardialen Komorbiditäten werden Diabetes mellitus, Anämie, Depression oder Nierenfunktionsstörungen gerechnet. Dabei liegen bei vielen Patient:innen mehrere Komorbiditäten gleichzeitig vor, bei ca. der Hälfte der Betroffenen liegen mindestens sieben weitere Komorbiditäten vor (siehe **Abb. 5**) [3].

Während in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73m²) bei 4,5% liegt, so haben fast 50% der Patient:innen mit Herzinsuffizienz eine dauerhaft eingeschränkte Nierenfunktion [17]. Zudem stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion häufig einen therapielimitierenden Faktor dar. Prognoseverbessernde Medikamente wie ACE-Inhibitoren, ARNI oder MRA müssen abgesetzt oder in ihrer Dosis reduziert werden und unter der Therapie muss ein engmaschiges Monitoring der Nierenfunktionswerte erfolgen [3].

Der Behandlung der Komorbiditäten wird in der ganzheitlichen Herzinsuffizienz-Therapie eine Schlüsselrolle beigemessen. Die Herzinsuffizienz hat einen syndromalen Charakter: Nicht nur das Herz, sondern nahezu alle Organsysteme sind betroffen. Die Patient:innen sollten daher in einem strukturierten Versorgungsprogramm betreut werden, das nicht nur die Herzinsuffizienz, sondern den gesundheitlichen Zustand als Ganzes in den Fokus stellt [18].

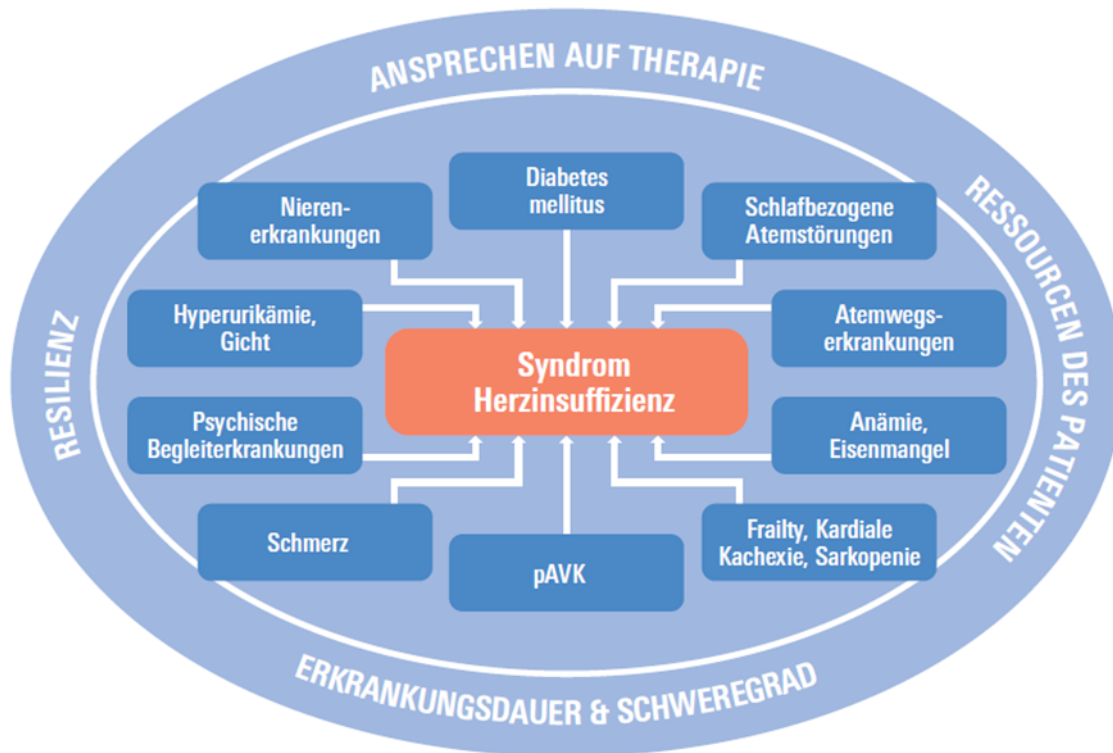


Abb. 5: Syndrom Herzinsuffizienz: wichtige Komorbiditäten nach Störk et al. [51]

1.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz basiert auf vier grundlegenden Säulen: der kausalen Therapie im Sinne der Behandlung der auslösenden Krankheit, der nicht-medikamentösen Therapie, der medikamentösen Therapie und zuletzt der apparativen und operativen Therapie. Dabei sind stets die individuellen Therapieziele der Patient:innen, Alter, Vorerkrankungen, Komorbiditäten sowie das soziale Umfeld und andere psychosoziale Aspekte zu beachten. Bei der medikamentösen Therapie ist zwischen *prognoseverbessernden*, also lebenszeitverlängernden und *symptomatischen*, also beschwerdelindernden Medikamenten zu unterscheiden (siehe **Tabelle 3**). Die Wirkmechanismen einiger Medikamente sind in **Abb. 6** schematisch dargestellt.

Nur für Patient:innen mit **HFrEF** konnte bisher in großen Studien ein Benefit durch die medikamentöse Therapie gezeigt werden [52-57]. Bei Patient:innen mit **HFpEF** konnte noch in keiner großen randomisierten Studie ein eindeutiger Benefit hinsichtlich Mortalität, Hospitalisierungsrate oder verbesserter Symptomatik gezeigt werden. Der Anteil an nicht-kardiovaskulär bedingten Todesfällen scheint hier höher. Daher spielt die Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten eine entscheidende Rolle, um Morbidität und Mortalität der Patient:innen zu verbessern [58].

Die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ist für die **HFmrEF** ähnlich gering wie für die HFpEF. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, vor allem bei symptomatischen Patient:innen, eine Therapie wie bei einer HFrEF [3].

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der HFrEF nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz (2019)

		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
prognoseverbessernd	ACE-Inhibitor	indiziert			
	AT-II-Rezeptor-Blocker	Bei ACEi-Intoleranz			
	Betablocker	Nach Myokardinfarkt / bei arterieller Hypertonie	indiziert		
	MRA ¹		indiziert		
	ARNI		Als ACEi-/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik		
symptomatisch	Ivabradin ²		Bei Betablocker-Intoleranz oder additiv, wenn Herzfrequenz ≥ 75 /min		
	Diuretika			indiziert	
	Digitalisglykoside			Reservemedikament bei Sinusrhythmus	
		Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischen Vorhofflimmern			

¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Therapie mit ACEi/ARB und Betablockern

² nur bei stabilem Sinusrhythmus

Nach [3]

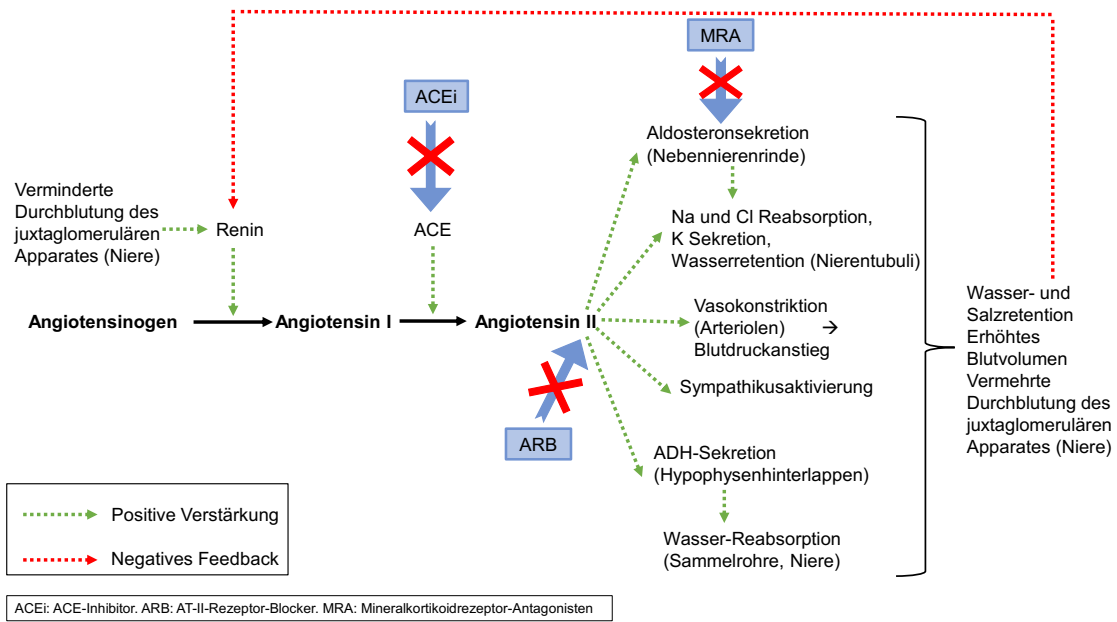


Abb. 6: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und mögliche Angriffspunkte der medikamentösen Therapie

1.7 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz stellt oft ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, das die schnelle Einleitung einer intensiven, in der Regel intravenösen Therapie erfordert. Wichtigste medikamentöse Therapeutika sind Diuretika, Inotropika und Vasodilatoren [59]. Ihr Einsatz ist abhängig von der klinischen Präsentation der Patient:innen. Patient:innen mit Zeichen der Kongestion werden primär mit Diuretika – zunächst intravenös, im Verlauf oral – behandelt. Bei schwerer Hypertonie werden zudem auch Vasodilatoren wie Nitroglycerin oder Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten eingesetzt. Bei peripherer Hypoperfusion können, je nach Volumenhaushalt, eine Therapie mit Flüssigkeitsgabe, Inotropika, Phosphodiesterase-3-Inhibitoren oder Kalziumsensibilisatoren eingeleitet werden. Die Therapie muss individuell je nach hämodynamischer Stabilität und Flüssigkeitshaushalt angepasst und engmaschig überwacht und reevaluiert werden [3, 18].

2. Akute Verschlechterung der renalen Funktion als Komplikation bei akuter Herzinsuffizienz

Eine eingeschränkte Nierenfunktion, sowohl chronisch als auch akut auftretend, gilt bei Herzinsuffizienz als einer der stärksten prädiktiven Faktoren für ein schlechtes Outcome [17, 60]. Für die Beschreibung einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion wird in AHF-Studien vor allem der Begriff des *Worsening Renal Function* (WRF) verwendet, von Nephrolog:innen wird eine akute renale Verschlechterung eher als *Acute Kidney Injury* (AKI) bezeichnet.

2.1 Terminologie

Nephrolog:innen und Intensivmediziner:innen begannen, den Begriff des akuten Nierenversagens zu definieren und klassifizieren und zugleich Handlungsempfehlungen und Therapieleitlinien zu schaffen. In **Tabelle 4** sind die Klassifizierungen nach „RIFLE“, „AKIN“ und KDIGO“ in gekürzter Form aufgeführt [61-64].

Die geschaffenen Klassifizierungssysteme – RIFLE, AKIN, KDIGO – werden auch kritisch hinterfragt. Da sie auf eine sehr geringe evidenz-basierte Datenlage gegründet seien, sollen sie vor allem als Orientierung für das klinische Handeln gesehen werden. Auf ihrer Grundlage sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen für jede:n Patient:in individuell evaluiert und modifiziert werden [65].

Tabelle 4: Vereinfachte Definition von RIFLE, AKIN, KDIGO und WRF

Definition	Serum-Kreatinin (sCr)/ GFR Kriterien	Zeitspanne, in der ein akutes Nierenversagen auftreten muss
RIFLE (ADQI)	<p>Risk: Anstieg des sCr auf das $\geq 1,5$-fache des Baseline-Wertes oder Abnahme der GFR um $\geq 25\%$</p> <p>Injury: Anstieg des sCr auf das $\geq 2,0$-fache des Baseline-Wertes oder Abnahme der GFR um $\geq 50\%$</p> <p>Failure: Anstieg des sCr auf das $\geq 3,0$-fache des Baseline-Wertes oder Abnahme der GFR um $\geq 75\%$ oder sCr-Wert von $\geq 4,0$mg/dl mit einem akuten Anstieg um $\geq 0,5$mg/dl</p>	Das sCr steigt innerhalb 1-7 Tagen, der Anstieg hält über 24 h an.
AKIN	<p>Stadium 1: Anstieg des sCr um $\geq 0,3$mg/dl oder Anstieg auf das $\geq 1,5$-$1,9$-fache des Baseline-Wertes</p> <p>Stadium 2: Anstieg des sCr auf das $\geq 2,0$-$2,9$-fache des Baseline-Wertes</p> <p>Stadium 3: Anstieg des sCr auf das ≥ 3-fache des Baseline-Wertes oder sCr-Wert von $\geq 4,0$mg/dl mit einem akuten Anstieg um $\geq 0,3$mg/dl</p>	Akute Veränderungen des sCr ereignen sich innerhalb 48 h während der Hospitalisierung.
KDIGO	<p>Stadium 1: Anstieg des sCr auf das $\geq 1,5$-fache des Baseline-Wertes oder Anstieg um $\geq 0,3$mg/dl</p> <p>Stadium 2: Anstieg des sCr auf das ≥ 2-fache des Baseline-Wertes</p> <p>Stadium 3: Anstieg des sCr auf das ≥ 3-fache des Baseline-Wertes oder Anstieg des sCr auf $\geq 4,0$mg/dl</p>	Ein Anstieg des sCr auf das $\geq 1,5$ -fache des Baseline-Wertes muss innerhalb von 7 Tagen stattfinden, ein Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl muss innerhalb von 48 h stattfinden.

WRF	Anstieg des sCr vom Baseline-Wert um $\geq 0,3\text{mg/dl}$	Ein WRF kann zu jedem Zeitpunkt während der Hospitalisierung auftreten.
-----	---	---

konzipiert nach [61-64]

In großen Herzinsuffizienz-Studien wird sehr oft der Begriff eines WRF gewählt. Die Definition eines WRF erfolgt zumeist über einen Anstieg des Serum-Kreatinins, am häufigsten wird eine Schwelle von mindestens $0,3\text{mg/dl}$, angelehnt an AKI-Stadium 1, angelegt. Überschreitet das Serum-Kreatinin diesen Wert, wird ein WRF ausgelöst [66-69]. Ein wichtiger Unterschied zu den AKI-Definitionen von ADQI, AKIN und KDIGO ist, dass keine feste Zeitspanne vorgegeben ist, in der ein WRF auftreten muss. Während die AKI-Definitionen, je nach Entwicklung des Kreatinins, einen maximalen Zeitraum von sieben Tagen benennen, kann ein WRF sich während der gesamten Hospitalisierungsperiode entwickeln. Zudem ist zu beachten, dass sich in der Literatur diverse Definitionen eines WRF finden. Zahlreiche Studien wenden die Kreatinin-basierte Definition an, es finden sich aber auch Studien, die ein WRF anhand einer GFR-Veränderung bestimmen. Diese Studien führen an, dass durch die Verwendung eines absoluten Anstiegs des Serum-Kreatinins der umgekehrt proportionale Zusammenhang zwischen Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate verzerrt und somit eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht adäquat abgebildet wird [70].

2.2 Nierenfunktionsparameter

Die Nierenfunktion wird im klinischen Alltag meist anhand von Serum-Kreatinin und der eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) bestimmt, wobei beide Parameter nur eine Schätzung und keine genaue Abbildung der tatsächlichen Funktion darstellen.

2.2.1 Serum-Kreatinin

Die Bestimmung des Serum-Kreatinins (sCr) ist schnell, kostengünstig und fast überall durchführbar, sodass es sehr oft als Standardparameter für eine erste Einschätzung der Nierenfunktion eingesetzt wird. So kann Kreatinin an sich als Marker herangezogen werden, oft wird es jedoch zur Berechnung der Kreatininclearance oder glomerulären Filtrationsrate eingesetzt.

Kreatinin entsteht als Abbauprodukt von Kreatinphosphat in der Skelettmuskulatur. Die Abbaurate ist relativ konstant und hängt von der Höhe der Muskelmasse ab. Kreatinin wird zu 85-90% in den Glomeruli frei filtriert, eine variable Menge wird jedoch auch von den Tubuli sezerniert, sodass es nur näherungsweise die wirkliche Nierenfunktion abbildet. Als normwertig gelten Kreatininwerte bis ca. $1,1\text{mg/dl}$ bei Frauen und ca. $1,2\text{mg/dl}$

bei Männern; die Höhe hängt auch von Alter, Muskelmasse, körperlicher Aktivität und Ernährung ab [71, 72].

Verschiedene Faktoren können den Kreatinin-Spiegel erhöhen:

1. Vermehrte Aufnahme von gekochtem Fleisch oder Protein-/Kreatinsupplementen oder intensive sportliche Betätigung (als Beispiele) erhöhen die Kreatininproduktion.
2. Laborchemische Testsysteme können beeinflusst werden; so kann der häufig eingesetzte Jaffé-Test durch Fasten, diabetische Ketoazidose oder Medikamente verfälscht werden.
3. Pharmazeutika wie Trimethoprim oder H₂-Rezeptor-Blocker verringern die tubuläre Kreatininsekretion und führen so zu erhöhten Serumspiegeln [73].

Dagegen kann das Serum-Kreatinin auch „falsch“ niedrig sein: Im Alter verlieren viele Patient:innen, vor allem, wenn sie zunehmend immobil werden, deutlich an Muskelmasse und die Kreatininspiegel nehmen unabhängig von der Nierenfunktion ab; ähnliches gilt für Kachexie, eine häufige Komorbidität bei Herzinsuffizienz. Zudem können eine Glomerulonephritis oder akute Tubulusnekrosen zur Verringerung des Kreatinins führen und so eine tatsächliche Schädigung der Niere verschleiern [74]. Die Serum-Kreatinin-Konzentration steht im exponentiellen Zusammenhang mit der GFR und steigt erst bei einem > 50%-Nierenfunktionsverlust auf pathologische Werte an (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Ähnlich hohe Veränderungen der GFR beeinflussen bei niedrigen basalen Kreatininwerten den Kreatininspiegel deutlich weniger als bei höheren Basalwerten. So kann bei alleiniger Messung des Serum-Kreatinins bei initial nierengesunden Patient:innen eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines Abfalles der GFR zunächst unerkannt bleiben, was auch als „Kreatinin-blinder Bereich“ bezeichnet wird.

2.2.2 Glomeruläre Filtrationsrate

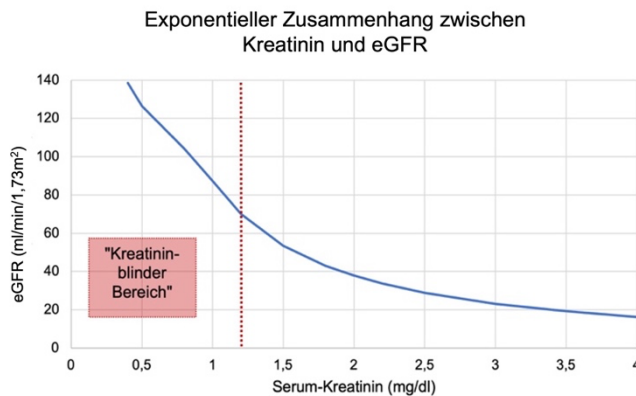


Abb. 7: Exponentieller Zusammenhang zwischen Serum-Kreatinin und eGFR

Durchblutung, so nimmt P_{eff} und in Folge auch die GFR ab. Als Goldstandard zur Bestimmung der GFR gilt der Einsatz exogener Marker wie Inulin oder Iothalamat, da diese in der Niere frei filtriert und nicht sezerniert oder absorbiert werden. Da dies aufgrund des großen Aufwands und hoher Kosten im klinischen Alltag allerdings nicht möglich ist, wird die GFR anhand endogener Marker, allen voran des Serum-Kreatinin, berechnet.

Die GFR gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit in den Glomeruli der Nieren filtriert wird. Sie beträgt bei gesunden Individuen circa 120 ml/min/1,73 m². Den größten Einfluss auf die GFR hat der effektive Filtrationsdruck P_{eff} , der in Abhängigkeit der Nierendurchblutung stark schwanken kann. Verringert sich die

Tabelle 5: Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Beschreibung
I	≥ 90	Nierenerkrankung mit normaler GFR
II	60 - 89	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung
III	30 - 59	Mittelgradige Niereninsuffizienz
IV	15 - 29	Hochgradige Niereninsuffizienz
V	< 15	Terminale Niereninsuffizienz

In der Vergangenheit wurde die GFR über Clearance-Messungen (24 h–Sammelurin) bestimmt, was sich aber als fehleranfällig und sehr aufwendig erwies [75].

Verschiedene Formeln wurden entwickelt, um die GFR präziser und zugleich einfacher zu bestimmen. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse keinem exakten Messwert, sondern einer Schätzung entsprechen (eGFR=estimated GFR):

1. **Die Cockcroft-Gault-Formel** (siehe **Formel 2**): Sie bestimmt die *Kreatinin-clearance* (CrCl) anhand des Serum-Kreatinins. Es zeigen sich große Unterschiede bei der Ermittlung der Nierenfunktion, wenn die Werte nach Cockcroft and Gault mit anderen Berechnungsformeln verglichen werden. Zudem scheint durch Berechnung der CrCl (nach Cockcroft und Gault) im Vergleich zur eGFR

eine systematische Verzerrung der Ergebnisse zu entstehen [76]. Deshalb wird sie in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [77, 78].

$$\begin{aligned} \text{Kreatininclearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) \\ = \frac{140 - \text{Alter}[\text{Jahre}]}{\text{sCr} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]} * \text{Körpergewicht} [\text{kg}] * (0,85 \text{ bei Frauen}) \end{aligned}$$

Formel 1: Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault

2. **Die MDRD-Formel** (siehe **Formel 2**): Diese Formel berechnet die GFR anhand sechs, in der vereinfachten Variante anhand vier, Variablen. Die Variablen der vereinfachten Formel sind Alter, Geschlecht, Serum-Kreatinin (sCr) und Ethnie, in der 6-Variablen-Formel werden zusätzlich Serum-Harnstoff und Albumin berücksichtigt. Das Körpergewicht der Patient:innen fließt nicht in die Berechnung ein, sodass sie besonders einfach automatisierbar anwendbar ist [75]. Bei dunkelhäutigen Patient:innen muss das Ergebnis noch mit dem Faktor 1,21 multipliziert werden. MDRD-GFR-Ergebnisse über 60ml/min/1,73m² sollten nur als „MDRD-GFR >60 ml/min/1,73 m²“ angegeben werden [77, 79].

$$\begin{aligned} \text{GFR} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) \\ = 186 * \text{sCr} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] - 1,154 * \text{Alter} [\text{Jahre}]^{-0,203} \\ * (0,742 \text{ bei Frauen}) \end{aligned}$$

Formel 2: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel

3. **Die CKD-EPI-Formel** (siehe **Formel 3**): Diese Formel soll vor allem in Bereichen höherer GFR-Werte (GFR >60 ml/min/1,73 m²), in denen die MDRD-Formel die GFR oft unterschätzt, zu präziseren Werten führen. Eine Metaanalyse von 2012 verglich MDRD- und CKD-EPI-Formel: Obwohl die gleichen Werte in die Berechnung einfließen, ergaben sich anhand der CKD-EPI-Formel höhere GFR-Werte als mittels MDRD-Formel. Dies begründet sich durch die Unterschiede in den Studienpopulationen, anhand deren die Formeln entwickelt wurden: Die MDRD-Formel wurde anhand chronisch niereninsuffizienter Patient:innen, die CKD-EPI-Formel in einer gemischten Patient:innenpopulation entwickelt. Im direkten Vergleich der beiden Formeln liefert die CKD-EPI-Formel bei höheren GFR-Werten präzisere Ergebnisse, die MDRD-Formel bei niedrigeren. Da die Unterschiede zwischen den beiden Formeln bei höheren GFR-Werten am größten sind, empfehlen die Autor:innen den Einsatz der CKD-EPI-Formel. Ihr Einsatz würde zu

einer im Durchschnitt höheren eGFR führen und zu geringer Sensitivität, aber höherer Spezifität für das Erkennen von Patient:innen mit einer GFR <60 ml/min/1,73 m². Zudem würde die Prävalenz von Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion sinken, die identifizierten Patient:innen hätten jedoch ein höheres Risikoprofil – und könnten so effektiver behandelt werden. Zu beachten ist, dass die CKD-EPI-Formel bei niedrigen Werten die GFR eher überschätzt. Hierauf müssen die behandelnden Ärzt:innen ein besonderes Augenmerk haben [80-82].

$$GFR \left(\frac{\frac{ml}{min}}{1,73m^2} \right) = 141 * \left(\min \left(\frac{sCr \left[\frac{mg}{dl} \right]}{\kappa} \right) \right)^\alpha * \left(\max \left(\frac{sCr \left[\frac{mg}{dl} \right]}{\kappa} \right) \right)^{-1.209} * 0,993^{Alter [Jahre]} * (1,018 \text{ bei Frauen})$$

κ: 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer
 α: -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer

Formel 3: GFR-Berechnung nach CKD-EPI-Formel

2.3 Epidemiologie

Das Auftreten eines WRF liegt laut einer Metaanalyse von Damman et al., die die Daten von 49.890 Patient:innen umfasst, bei 23% (siehe **Tabelle 6**) [17].

Tabelle 6: WRF-spezifische Daten aus AHF-Studien

Erstautor*in, Jahr (ref.)	n	WRF-Definition	Inzidenz WRF	Outcome
Metra, 2014 [16]	318	≥25% und ≥0,3mg/dl Anstieg des sCr	32%	Höhere Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate nach Entlassung
Kociol, 2010 [83]	20.063	≥0,3mg/dl Anstieg des sCr	18%	Höhere Mortalitätsrate, keine erhöhte Rehospitalisierungsrate nach Entlassung
Forman, 2004 [84]	1004	≥0,3mg/dl Anstieg des sCr	27%	Deutlich höhere intrahospitale Mortalitäts- und Komplikationsrate; längere Hospitalisierungsdauer

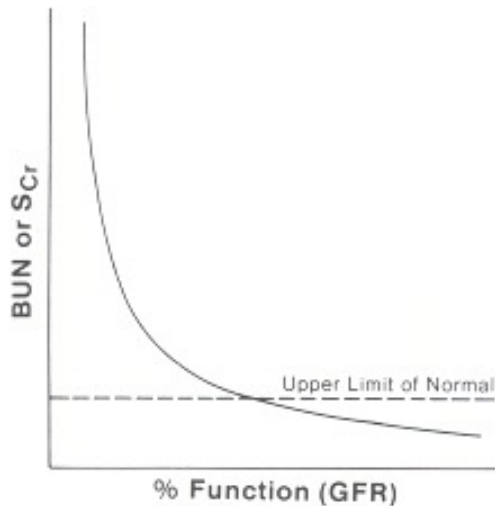
Stand der Forschung

Cowie, 2006 [85]	299	≥0,3mg/dl Anstieg des sCr	29%	Keine erhöhte Mortalitäts- oder Rehospitalisierungsrate; längere Hospitalisierungsdauer
Klein, 2008 [86]	949	>25% Abfall der eGFR oder >25% Anstieg BUN	12% (eGFR), 39% (BUN)	Erhöhte Mortalitätsrate nach Entlassung, BUN stärkerer Prognoseparameter als eGFR
Testani, 2014 [87]	386	≥20% Abfall der eGFR	21%	Höhere Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate nach Entlassung nur bei Patient:innen mit WRF und keiner Reduktion des RR _{sys} im Vergleich zur Aufnahme
Verdiani, 2011 [88]	394	≥0,3mg/dl Anstieg des sCr oder ≥20% Abfall der eGFR	11% (sCr) 12% (eGFR)	Keine erhöhte Mortalitäts- oder Rehospitalisierungsrate; keine längere Hospitalisierungsdauer

Das Auftreten eines WRF verschlechtert das Outcome der Patient:innen: Sowohl Kurz- als auch Langzeit-Mortalitätsrate sind erhöht, die Rehospitalisierungsrate steigt an, die Patient:innen müssen länger im Krankenhaus bleiben und entwickeln eher eine chronische Niereninsuffizienz [16, 17, 89]. Als wichtigste Faktoren, die das Risiko eines WRF erhöhen, gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion zu Beginn des stationären Aufenthaltes, erhöhtes Lebensalter, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Anämie oder der Einsatz von Diuretika [17, 60].

2.4 BUN/Crea-Ratio als Surrogatparameter für eine kardial bedingte renale Dysfunktion

Harnstoff ist wie Kreatinin ein Stickstoff-haltiges Stoffwechselprodukt. Er stammt primär aus Proteinen, die mit der Nahrung aufgenommen werden und aus dem Proteinstoff-



wechsel des Gewebes. Er steht in invers proportionalem Zusammenhang mit der GFR (siehe **Abb. 8**).

Während im europäischen Raum Harnstoff gemessen wird, wird im anglo-amerikanischen Raum das so genannte „Blood Urea Nitrogen (BUN)“ bestimmt, das nur den Stickstoffanteil des Harnstoffmoleküls umfasst. Die Umrechnung von Harnstoff zu BUN erfolgt durch Multiplikation mit dem Faktor 0,462. Die Normwerte

Abb. 8: Zusammenhang BUN und GFR [1]

des BUN liegen zwischen 5-20mg/dl und hängen stark vom Eiweißgehalt der Ernährung,

endogenem Proteinstoffwechsel, Flüssigkeitshaushalt, hepatischer Harnstoffsynthese und renaler Harnstoffelimination ab [90]. BUN kann im Rahmen einer renalen Schädigung erhöht sein, aber auch bei einer Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes, Dehydratation, kataboler Stoffwechsellage oder extrem proteinreicher Diät. Ein vermindertes BUN kann Hinweis auf Hungern, eiweißarme Ernährung oder eine schwere Lebererkrankung sein [1, 71].

Setzt man BUN ins Verhältnis zu Kreatinin, so erhält man die BUN/Crea-Ratio. Diese wird seit vielen Jahren, zunächst primär in der Nephrologie, im Verlauf in allen Bereichen der inneren Medizin, eingesetzt, um prärenales und intrarenales akutes Nierenversagen zu unterscheiden. Auch bei AHF-Patient:innen gilt die Bestimmung der BUN/Crea-Ratio als Surrogatparameter, um prärenale, also AHF-bedingte, und intrinsische parenchymale renale Schädigung zu differenzieren. Dies beruht auf den verschiedenen Mechanismen der Niere, mit dem BUN zu verfahren: Bei prärenalem „Stress“ wie gering kardialer Auswurfleistung und vermindertem arteriellen Füllungsvolumen im Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz kommt es zur neurohormonalen Aktivierung. Das sympathische Nervensystem und RAAS werden stimuliert, im Verhältnis zu Kreatinin wird übermäßig viel BUN reabsorbiert. Zudem verursacht das verminderte arterielle Füllungsvolumen eine Barorezeptor-vermittelte AVP-Freisetzung, wodurch es zu-

sätzlich zur gesteigerten BUN-Reabsorption kommt. Diese Prozesse haben keinen Einfluss auf das Kreatinin; BUN nimmt zu, Kreatinin bleibt unverändert – die BUN/Crea-Ratio steigt an [91, 92]. In Studien zeigte sich, dass die BUN/Crea Ratio ein wichtiger Parameter für die Überlebensprognose von AHF-Patient:innen ist, zum Teil war es der eGFR überlegen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass BUN nicht nur Hinweise auf die Nierenfunktion gibt, sondern auch auf hämodynamische und neurohormonale Faktoren und damit als Indikator für den allgemeinen klinischen Zustand der Patient:innen fungieren könnte [93].

2.5 Ätiologie und Pathogenese

Verschiedene Pathomechanismen und deren Zusammenspiel werden als Auslöser eines WRF diskutiert:

Hämodynamisch: Sowohl verringerte kardiale Auswurfleistung als auch venöse Stauung tragen zum Auftreten eines WRF bei. Durch die reduzierte kardiale Auswurfleistung und infolgedessen verminderte renale Perfusion werden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Sympathikus aktiviert und vermehrt Vasopressin sezerniert. Verschiedene Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Herzindex und Auftreten eines WRF erkennen und auch nur ein geringer Anteil der Patient:innen präsentierte Merkmale einer Hypoperfusion [94-98]. Lange wurde ein vermindertes kardiales Output als Haupttreiber für ein WRF gesehen, inzwischen wird diese Rolle der venösen Stauung zugeschrieben [84, 99]. Es zeigte sich, dass ein erhöhter zentraler Venendruck (ZVD) als Zeichen einer venösen Stauung mit einer Verringerung der renalen Perfusion und in Folge auch Filtrationsleistung assoziiert ist. Ein erhöhter ZVD ist ein starker Einflussfaktor für ein WRF [98, 100]. Folgende Aspekte erklären diesen Zusammenhang:

1. Erhöhter Druck in den Nierenvenen verringert den Druckgradienten im Glomerulus, wodurch weniger Primärharn produziert wird und die GFR sinkt.
2. Der daraus resultierende erhöhte interstitielle Druck in der Niere kann zur Kompression der Tubuli, Hypoxie des Parenchyms und weiterer Verringerung der GFR führen.
3. Extrinsische Kompression von Nierenvenen und -gewebe kann die Nierenfunktion weiter einschränken (z. B. durch abdominelle Hypertonie) [98, 101-103].

Neurohormonal/vegetativ: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird durch renale Hypoperfusion aktiviert, um die Durchblutung der Niere aufrechtzuerhalten. Bei dauerhafter Aktivität führt es jedoch zu einer Schädigung der Niere durch die Stimulierung von Zellhypertrophie, Fibrose und entzündlicher Prozesse sowie durch oxidativen Stress [60, 102, 104]. Angiotensin II führt zur Vasokonstriktion der Vasa efferentia und erhält so die

GFR auch bei niedrigen Perfusionsdrücken zunächst aufrecht, zudem stimuliert es das sympathische Nervensystem. Die Sympathikusaktivierung hemmt den Vagotonus und stimuliert direkt negative Umbauprozesse (Remodeling) in Herz und Niere. Durch Bindung an adrenerge Rezeptoren in den proximalen Tubuli kommt es zu vermehrter Natrium-Reabsorption und durch Rezeptorbindung an den juxtaglomerulären Apparat zur weiteren Stimulierung des RAAS. Des Weiteren bewirkt Angiotensin II die Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, wodurch vermehrt Wasser und Salz retiniert wird, was zur Entstehung oder Aufrechterhaltung peripherer Ödeme oder pulmonaler Stauung beiträgt [60, 104].

Inflammatorisch: Erhöhte Entzündungswerte können bei vielen Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Vor allem zentrale (Lungenödem) oder periphere (Knöchel- oder Beinödem) Stauung scheinen eine wichtige Rolle zu spielen: Bei betroffenen Patient:innen fanden sich in Studien signifikant höhere Werte inflammatorischer Marker [105, 106]. Eine der häufigsten Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz ist das metabolische Syndrom. Adipozyten sezernieren Zytokine wie Interleukin-6 und TNF α . Es wird diskutiert, dass inflammatorische Zytokine wie TNF- α Einfluss auf myokardiale und vaskuläre Dysfunktion, akutes Nierenversagen, Natriumretention und Flüssigkeitsüberladung haben. Zudem scheint diese Entzündungsreaktion die Niere direkt anzugreifen. Es kommt zu inadäquaten renalen Perfusionsdrücken, Verringerung der GFR, Schädigung der Tubuli und peritubulärem Ödem [60, 102].

Intrinsische tubuläre Nierenschädigung: Verminderte Durchblutung auf der einen und venöse Stauung auf der anderen Seite führen zu Ischämie und hohen intrarenalen interstitiellen Drücken – und so zur Schädigung des Nierengewebes, vor allem der Nierentubuli [107]. Neue Marker wie neutrophiles Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (NAG) oder *Kidney Injury Molecule (KIM-1)* zeigen eine Schädigung der Nierentubuli deutlich vor einem Anstieg des Serum-Kreatinins [108]. Damman et al. zeigten, dass eine Erhöhung der Marker für tubuläre Nierenschädigung mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein WRF assoziiert ist [109]. Diese neuen Erkenntnisse sind jedoch nicht unumstritten. Die AKINESIS-Studie, die die Aussagekraft des NGALs gegenüber Kreatinin hinsichtlich des Risikos eines WRF untersuchte, konnte keine Überlegenheit des neuen Markers zeigen, sodass die routinemäßige Messung dieser Marker nicht empfohlen wird [110, 111].

2.6 Diagnostisches Vorgehen und Therapie

Nach Erkennen einer akuten Verschlechterung der laborchemischen Nierenfunktionsparameter erfolgt im ersten Schritt die Evaluation der Genese des WRF. Nicht-kardiale Ursachen wie eine akute Infektion, nephrotoxische Medikamente oder Kontrastmittel, NSAID oder Antibiotika müssen geprüft werden. Der Volumenstatus wird untersucht und dokumentiert. Zeigen die Patient:innen eher Zeichen eines Flüssigkeitsmangels, eines ausgeglichenen Volumenhaushaltes oder Zeichen einer kardial bedingten Kongestion? Auch Gewichtsverlauf und Vitalparameter werden analysiert. Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit vom klinischem Erscheinungsbild:

Bei kardial bedingter Stauung wird die Erhöhung der (schleifen)diuretischen Therapie veranlasst; vor allem beim Auftreten einer Diuretika-Resistenz wird eine Kombinationstherapie mehrerer Diuretika im Sinne einer sequenziellen Nephronblockade initiiert. Zusätzlich wird eine Trinkmengenrestriktion implementiert. Wenn Patient:innen dehydriert erscheinen, so wird die diuretische Therapie reduziert oder beendet. Blutdrucksenkende Medikamente ohne prognoseverbessernden Effekt sollten pausiert werden und die Patient:innen sollten dazu angehalten werden, mehr Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Bei symptomatischer Hypotonie wird die Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten ohne prognostischen Benefit ebenfalls unterbrochen. Zudem muss die Pausierung von Diuretika, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und prognoseverbessernden blutdrucksenkenden Medikamenten diskutiert werden. Außerdem wird geprüft, ob Zeichen für eine verminderte kardiale Auswurfleistung vorliegen. Im Fall einer Hyperkaliämie sollte eine temporäre Unterbrechung der Therapie mit MRA, RAAS-Antagonisten oder ARNI erwogen werden, in schweren Fällen zusätzlich der Einsatz von Kaliumbindern. Das hohe Alter vieler Patienten birgt besondere Herausforderungen. Bei dieser Gruppe wird die eGFR aufgrund stärker ausgeprägter Sarkopenie oft überschätzt und Diuretika werden wegen des Auftretens orthostatischer Hypotension schlechter toleriert. Zudem sind kognitive Einschränkungen und Polymedikation als Therapie-erschwerende bzw. -limitierende Faktoren zu beachten. Essenziell ist die engmaschige Überwachung der Patient:innen und die kontinuierliche Reevaluation der therapeutischen Maßnahmen, um eine an den individuellen Verlauf der Patient:innen angepasste Therapie zu gewährleisten [112].

3. Echtes WRF vs. Pseudo-WRF

In den letzten Jahren legten Studien zunehmend den Fokus auf den klinischen Zustand der Patient:innen, die ein WRF erlitten.

Um Patient:innen zu beschreiben, die zwar die laborchemischen Kriterien eines WRF erfüllen, deren tatsächlicher klinischer Zustand sich aber nicht verschlechtert, führte Damman 2014 den Begriff des *Pseudo-WRF* ein. Hier tritt das WRF im Rahmen einer effektiven Therapie auf, was sich durch einen Rückgang von Ödemen und Dyspnoe oder an laborchemischen Zeichen wie einem NT-proBNP-Abfall oder Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit oder Albumin zeigen kann [113].

Dem gegenüber stehen Patient:innen, die eine tatsächliche klinische Verschlechterung der renalen Funktion und zugleich eine ausbleibende Besserung oder erneute Verschlechterung der Herzinsuffizienz zeigen (ein sogenanntes *Echtes WRF*) [66].

Pathophysiologisch ist bei *Echtes WRF* das Auftreten von WRF am ehesten Ausdruck einer schweren hämodynamischen Beeinträchtigung der Patient:innen und eines nicht erfolgreichen Flüssigkeitsentzugs durch die diuretische Therapie. Daraus resultiert eine geringe kardiale Auswurfleistung, ein erhöhter zentraler und Nierenvenenperfusiondruck und ein verminderter glomerulärer Filtrationsdruck mit konsekutivem Kreatininanstieg.

Bei *Pseudo-WRF* dagegen ist der Kreatininanstieg wahrscheinlich Folge verminderten arteriellen Füllungsvolumens und reduzierter renaler Perfusion aufgrund der intensivierten diuretischen Therapie, die zu einer Dekongestion führt [114].

Um den Erfolg der Herzinsuffizienztherapie im Sinne einer Dekongestion zu bestimmen, werden in Studien, aber auch im klinischen Alltag sowohl Merkmale in der körperlichen Untersuchung als auch laborchemische Parameter als Indikatoren herangezogen.

3.1 Klinische Zeichen und Scores

Viele Patient:innen zeigen im Rahmen einer akuten Dekompensation Zeichen kardial bedingter Stauung (Kongestion): Ödeme, primär peripher symmetrisch und im Tagesverlauf zunehmend, Dys- und Orthopnoe, Jugularvenenstauung und bei der Auskultation der Lunge feuchte Rasselgeräusche. Circa zwei Drittel der Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz präsentieren bei Aufnahme Zeichen schwerer Kongestion, was mit einer längeren Hospitalisierungsdauer und einer höheren Mortalitätsrate nach Entlassung assoziiert ist [115]. Sowohl Kongestion bei Aufnahme als auch bei Entlassung ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [116]. Ein Rückgang dieser Kongestion wird als Zeichen des Erfolges der Herzinsuffizienztherapie gesehen.

Lucas et al. untersuchten bei CHF-Patient:innen, die im NYHA-Stadium IV entlassen wurden, ob eine persistierende Kongestion vier bis sechs Wochen nach Entlassung Einfluss auf die Prognose der Patient:innen hatte. Hierfür entwickelten sie einen *Conges-*

tion-Score, der fünf Merkmale umfasst: Orthopnoe, Gewichtszunahme, Jugularvenenstauung, Ödeme und die Notwendigkeit der Intensivierung der diuretischen Therapie. Sie zeigten, dass das 2-Jahres-Überleben bei Patient:innen ohne Stauungszeichen bei 87%, bei milder Kongestion bei 67% und bei Patient:innen mit ausgeprägten Zeichen kardialer Kongestion bei 41% lag ($p < 0,001$). Vor allem das Vorliegen von Orthopnoe war ein starker Prädiktor der Mortalitätsrate [117]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lala et al. Sie analysierten Daten der DOSE-AHF und der CARESS-HS-Trials und wandten einen vereinfachten *Orthodema-Score* an, der sich aus verschiedenen Schweregraden von Orthopnoe und peripheren Ödemen bei Entlassung zusammensetzt. Patient:innen mit Zeichen der Kongestion bei Entlassung wiesen eine signifikant höhere 60-Tages-Mortalitätsrate auf. Dabei wurde der Score folgendermaßen berechnet: Die Summe aus dem Grad der peripheren Ödeme (0=keine/ milde Ödeme, 1=moderate Ödeme, 2=hochgradig ausgeprägte Ödeme) und dem Grad der Orthopnoe (0=keine Orthopnoe, 2=Orthopnoe, mindestens zwei Kissen werden benötigt) ergibt den Score (siehe **Tabelle 7**) [115].

Tabelle 7: Orthodema-Score nach Lala et al.

Orthodema-Score		Gruppiertes Orthodema Score	
Milde Ödeme, keine Orthopnoe	0	Keine Stauung	–
Moderate Ödeme, keine Orthopnoe	1	Gering- bis mittelgradige	+
Hochgradige Ödeme oder Orthopnoe	2	Stauung	
Moderate Ödeme und Orthopnoe	3	Hochgradige Stauung	++
Hochgradige Ödeme und Orthopnoe	4		

Nach [115]

3.2 NT-proBNP

Mit zunehmender kardialer Dysfunktion steigen Synthese und Freisetzung kardialer natriuretischer Peptide an. Mechanische und neurohormonale Stimulation steigern die Synthese von proBNP, aus dem das biologisch inaktive, aminoterminal Signalpeptid NT-proBNP und äquimolar das biologisch aktive BNP hervorgehen. ProBNP steigt bei einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion rasch an und wird auch „kardiales Notfallhormon“ genannt. Schon im NYHA Stadium I können erhöhte Werte gemessen werden. Dabei korrelieren BNP oder NT-proBNP enger mit der kardialen Funktion und kardiovaskulären Prognose als ANP oder andere neurohormonale Marker. Die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP wird oft im Rahmen der Diagnosestellung oder von Therapieentscheidungen bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz eingesetzt [118-120]. Dabei ist zu beachten, dass häufige Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder

Vorhofflimmern zu einer NT-proBNP-Erhöhung führen, während bei ausgeprägter Adipositas das NT-proBNP falsch niedrig sein kann [121-123]. NT-proBNP zeigt eine längere Plasmahalbwertszeit und Probenstabilität gegenüber BNP. BNP dagegen hat den Vorteil gegenüber NT-proBNP, dass es weniger von einer Niereninsuffizienz beeinflusst wird [122].

Metra et al. untersuchten den Verlauf des NT-proBNP während der Hospitalisierung bei akuter Herzinsuffizienz. Dafür wurden direkt bei Aufnahme und nach 6, 12, 24 und 48 Stunden sowie bei Entlassung Messungen durchgeführt. Das Maximum des NT-proBNP lag bei Aufnahme vor, es fiel im Verlauf ab und erreichte nach 48 Stunden den niedrigsten Wert [124]. Patient:innen, die im Verlauf einer Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz anhaltend hohe BNP oder NT-proBNP-Level zeigen, hatten eine schlechtere Überlebensprognose [125]. Eine intrahospitale Abnahme des NT-proBNP – oft wird ein Cut-Off von $\geq 30\%$ angelegt – war ein guter Prädiktor für besseres Langzeit-Überleben [126-128].

3.3 Hämokonzentration

Eine Hämokonzentration, die sich über den Anstieg bestimmter laborchemischer Marker wie Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamtprotein oder Albumin definiert, wird oft als Marker für eine effektive diuretische Therapie gewertet, die mit einem Rückgang der Kongestion einhergeht. Hämokonzentration tritt bei 26 bis 50% der Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz auf [129, 130]. Das Auftreten einer Hämokonzentration ist in der Regel mit einer aggressiveren diuretischen Therapie und höheren Schleifendiuretika-Dosen assoziiert. Oft zeigten die Patient:innen eine stärkere Gewichtsabnahme. Zudem tritt bei Patient:innen mit einer Hämokonzentration häufiger ein WRF im klinischen Verlauf auf [131, 132]. In klinischen Studien war bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz eine Hämokonzentration mit einer verbesserten Prognose assoziiert [132, 133].

Studienkollektiv und Methoden

Das **Acute Heart Failure Register Würzburg** war geplant als prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, Ätiologie, klinische Merkmale, medizinische Bedürfnisse, Kosten und Prognose bei Patient:innen während und nach Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz zu untersuchen. Der Weg der Patient:innen während und nach dem Krankenhausaufenthalt, bestimmte Muster der Versorgung je nach Genese und Verlauf der Herzinsuffizienz, Komorbiditäten und Behandlungen sowie ihr Einfluss auf die Prognose der Patient:innen sollten analysiert werden. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden diagnostische und therapeutische Prozeduren, das Auftreten von Komplikationen, Organversagen und Todesfällen sowie die Länge der Hospitalisierung beschrieben. Zudem legte die Studie einen Fokus auf Patient:innen mit weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz; die Haupt-Risikofaktoren und Behandlungsmuster sowie ihr Effekt auf das Überleben der Patient:innen wurden untersucht. Das AHF-Register war eine reine Beobachtungsstudie, die Teilnahme beeinflusste den klinischen Verlauf der Patient:innen, Diagnostik und Therapieentscheidungen nicht. Ziel war, innerhalb eines Zeitraums von ca. 60 Monaten 1000 Patient:innen zu rekrutieren.

1. Studiendesign des Acute Heart Failure Registry Würzburg

Die Studienteilnehmenden mussten volljährig sein und ihr Einverständnis in die Studie schriftlich geben können. Der Krankenhausaufenthalt musste aufgrund akuter Herzinsuffizienz (de novo oder dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz) erfolgen. Die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz wurde anhand der medizinischen Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung, Laborparametern, röntgenologischer Bildgebung der Lunge und Bedarf medikamentöser – vor allem diuretischer – Therapie durch den betreuenden Arzt/ die betreuende Ärztin gestellt. Auch Patient:innen, die bereits an anderen Studien teilnahmen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Ihre Daten konnten aber für bestimmte Analysen nicht verwendet werden. Als Ausschlusskriterien galten das Vorliegen eines kardiogenen Schocks und die High-Output Herzinsuffizienz.

Patient:innen, die zwischen Juni 2014 und Februar 2020 stationär in die Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg aufgenommen wurden, wurden durch Studienärzt:innen gescreent und bei Vorliegen der Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz persönlich aufgesucht. Die Patient:innen wurden über den genauen Ablauf des AHF-

Registers, den Umfang der Datenerhebung und die Ziele der Studie informiert. Im Anschluss konnten die Patient:innen entweder sofort oder nach einer Bedenkzeit von wenigen Tagen schriftlich in die Studie einwilligen, also ihren sogenannten *Informed Consent* geben. Die Studienteilnehmenden mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben, in der sie zum einen der Teilnahme an der Studie im Allgemeinen zustimmten. Zum anderen beinhaltete die Einverständniserklärung bestimmte Punkte wie die Sammlung und langfristige Aufbewahrung von Biomaterialien wie Blutproben oder das Kontaktieren des Hausarztes oder der Hausärztin, bei der die Teilnehmenden einzeln zustimmen oder ablehnen konnten. Die Einverständniserklärung wurde in zweifacher Ausführung ausgefüllt, ein Exemplar erhielten die Patient:innen, das andere Exemplar wurde im Studienarchiv aufbewahrt.

Wenn der *Informed Consent* nicht direkt bei Aufnahme, sondern erst wenige Tage später erfolgen konnte, so wurden die erforderlichen Daten retrospektiv ab dem Aufnahmezeitpunkt aus der elektronischen Patient:innenakte erhoben. Die unterschriebene Einverständniserklärung wurde zusammen mit einer Registrierungsmeldung, anhand derer allen Patient:innen ein Zahlen-Code zugeteilt wurde, an das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) übermittelt. Die Sammlung der Daten der Studienteilnehmenden erfolgte pseudonymisiert anhand des Zahlen-Codes. Die Informationen wurden aus verschiedenen Quellen erhoben. Prästationäre Informationen wurden durch Vorbefunde, Arztbriefe, Medikamentenpläne, Notarztprotokolle und Befragungen der Patient:innen ermittelt. Während des stationären Aufenthaltes wurden Daten aus den klinischen Informationssystemen (KIS) erhoben; unter anderem Vitalparameter, Laborwerte, Medikation und Untersuchungsergebnisse wie Echokardiographie- oder EKG-Befunde. Zusätzlich wurden die Patient:innen täglich durch das Studienpersonal visitiert. Im Rahmen des Follow-up werden die Patient:innen entweder telefonisch kontaktiert oder in der Ambulanz des DZHI befragt und klinisch untersucht. Alle Daten der AHF-Patient:innen werden in eine spezielle Datenbank (*SecuTrial*®) eingetragen und dort gespeichert. Die Datenbank wird von Mitarbeitenden des DZHI betreut. Sollten Patient:innen zwar die Einschlusskriterien erfüllen, aber nicht an der Studie teilnehmen wollen, so wurden sie zu sogenannten *Non-Consenters*. Für diese Patient:innen wurde ebenfalls eine Registrierungsmeldung ausgefüllt und an das DZHI geleitet, ihre Daten wurden aus dem KIS anonymisiert im *Data Warehouse* gespeichert und ausgewertet. Es wurde eine ähnliche Zahl an *Non-Consenters* (n=958) wie *Consenters* (n=1000) erhoben.

2. Studienablauf

Alle Studienteilnehmenden wurden zu festen Zeitpunkten während des stationären Aufenthaltes und in vorgegebenen Zeitintervallen nach Entlassung visitiert und befragt.

2.1 Baseline Visit

Der *Baseline Visit*, die erste klinische Visite der Patient:innen durch das Studienteam, erfolgte unmittelbar nach Studieneinschluss. Hier wurden Informationen über den Verlauf vor Hospitalisierung, z. B. kardiale und nicht-kardiale Vorerkrankungen und Komorbiditäten, Dauer der Herzinsuffizienz, Vormedikation und sozioökonomischer Status erhoben. Die genauen Umstände der aktuellen Hospitalisierung wurden erfragt, unter anderem, ob die Patient:innen mittels Rettungswagen eingeliefert wurden und, ob die Patient:innen sich selbst vorstellten oder durch einen Arzt/ eine Ärztin eingewiesen wurden. Die Patient:innen wurden körperlich untersucht und das Vorliegen Herzinsuffizienz-typischer Befunde wie peripherer Ödeme, Zyanose oder Halsvenenstauung wurde erfasst. Die Patient:innen bestimmten anhand einer visuellen Analogskala (VAS) allgemeines Befinden und den Schweregrad ihrer Dyspnoe. Sollten die Patient:innen bereits Untersuchungen wie ein Röntgenbild der Lunge, ein EKG oder eine Echokardiographie erhalten haben, wurden die wichtigsten Befunde dokumentiert.

Alle Patient:innen erhielten das Angebot, Lebensqualität, psychische Gesundheit und Krankheitsbewältigungsstrategien mittels standardisierter Fragebögen zu evaluieren. Die Fragebögen wurden zu Beginn der Studienteilnahme ausgeteilt und spätestens bei der Entlass-Visite wieder eingesammelt.

2.2 Daily Visit

Alle Studienteilnehmenden wurden täglich vom Studienteam visitiert. Hier wurde vor allem auf eine akute Verschlechterung des Zustandes der Patient:innen geachtet: anhand von Visiten- und Pflegenotizen, Untersuchungs- und Laborbefunden sowie Vitalparametern wurde der klinische Verlauf der Patient:innen beobachtet. Am dritten Tag des stationären Aufenthaltes erfolgte eine Visite am Patient:innenbett. Die Patient:innen bestimmten erneut anhand der VAS allgemeines Befinden und Dyspnoe. Das Studienteam befragte die Patient:innen anhand standardisierter Kurzfragebögen bezüglich ihrer psychosozialen Gesundheit.

2.3 Discharge Visit

Kurz vor Entlassung wurde eine Entlass-Visite durchgeführt. Hier wurden die Studienteilnehmenden erneut zu Herzinsuffizienz-typischen Symptomen befragt und körperlich

untersucht. Ein letztes Mal während der Hospitalisierung wurden die Fragen zur psychosozialen Gesundheit gestellt. Studienärzt:innen bestimmten die wahrscheinlichste Ursache der akuten Dekompensation sowie die Genese der Herzinsuffizienz. Wenn möglich, wurde eine Echokardiographie durchgeführt, sodass für alle Patient:innen ein Aufnahme- und Entlass-Herzultraschallbefund vorliegen. Außerdem wurde eine Blutprobe entnommen, von der ein Teil in der Biobank asserviert und für spätere spezielle Untersuchungen verwendet wurde.

2.4 Follow-up

Zunächst nach sechs und zwölf Monaten, danach jährlich, werden Patient:innen zur *Follow-up* Untersuchung in die Ambulanz des DZHI eingeladen. Hier werden sie von Kardiolog:innen befragt und untersucht; eine Echokardiographie, ein EKG und eine Blutentnahme werden durchgeführt. Außerdem erhalten die Patient:innen erneut die Fragebögen zu psychosozialer Gesundheit und Krankheitsbewältigung. Sollten die Patient:innen zwischenzeitlich in stationärer Behandlung gewesen sein, werden Arztbriefe und Befunde der Aufenthalte eingeholt, sollte ein:e Patient:in während der *Follow-up* Periode verstorben sein, werden über Totenschein und Angaben von betreuenden Ärzt:innen und Angehörigen Informationen über die genaueren Umstände gesammelt und ebenfalls in der Datenbank eingetragen. Der Beobachtungszeitraum endet mit dem 60-Monate *Follow-up*, also nach fünf Jahren.

3. Ethische Aspekte

Vor Studienbeginn wurde das Studienprotokoll der zuständigen Ethikkommission Aspekte (Votum #55/14) der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt. Die Studie wurde erst nach Erhalt des positiven Votums begonnen. Die Patient:innen wurden in einem persönlichen Gespräch vor Einschluss in die Studie über den Ablauf und den Umfang der zu erhebenden Informationen ausführlich aufgeklärt. Es wurde erläutert, dass ihre Daten nur in pseudonymisierter Form verwendet werden. Alle Patient:innen wurden bei Studieneinschluss darüber unterrichtet, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis widerrufen und die Studie verlassen können. Die Studie wurde unter Beachtung der *ICH-Guidelines for Good Clinical Practice* durchgeführt. Alle an der Studie Beteiligten verpflichteten sich, die Deklaration von Helsinki zu beachten. Die Planung und Durchführung des AHF-Registers wurde durch Fördermittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unterstützt (BMBF 01EO1004 und 01EO1504). Zudem erfolgte für Teile des AHF-Registers eine nicht

zweckgebundene Forschungsunterstützung durch die Fa. Boehringer-Ingelheim. Boehringer-Ingelheim nahm keinen Einfluss auf das Studiendesign und die Auswertung der hier vorgelegten Daten.

4. Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt der vorliegenden Auswertung war die Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung oder bis zum Todeszeitpunkt in den ersten sechs Monaten nach Entlassung definiert.

Weitere sekundäre Endpunkte waren:

1. Inzidenz des akuten Nierenversagens (WRF) während der Hospitalisierung
2. Intrahospitaler Tod
3. Dauer der Hospitalisierung
4. Anteil von Patient:innen, bei denen eine effektive intrahospitale Therapie durchgeführt werden konnte, gemessen anhand mehrerer Surrogatparameter

5. Für die Auswertung eingeführte Definitionen

Worsening Renal Function

Ein Worsening Renal Function (WRF) konnte zu jedem Zeitpunkt zwischen Aufnahme und Entlassung eintreten. Die Kreatinin-basierte Definition wurde mit der eGFR-basierten verglichen.

1. WRF_{Crea}: Ein Anstieg des Serum-Kreatinin um $\geq 0,3\text{mg/dl}$ gegenüber dem Wert bei Aufnahme
2. WRF_{GFR}: Eine Abnahme der eGFR (CKD-EPI-eGFR) um $\geq 20\%$ gegenüber dem Wert bei Aufnahme

Surrogatparameter für das Ansprechen auf die intrahospitale Therapie

1. Orthodema-Score

Bei klinischen Visiten beurteilten Studienärzt:innen unter anderem, ob die Patient:innen periphere Ödeme zeigten oder an Orthopnoe litten. Diese Parameter wurden sowohl individuell analysiert als auch in den *Orthodema-Score* von Lala et al. integriert [115]. Hochgradige Orthodema bei Entlassung (nach *Orthodema-Score*) wurde als Zeichen einer persistierenden Kongestion bei Entlassung gesehen. Der *Orthodema-Score* wurde auch als gruppierter Score angewandt.

Dabei ist zu beachten, dass im *Orthodema-Score* Ödeme, die nur bis zum Knöchel reichen sowie das Schlafen nur mit leicht erhöhtem Oberkörper („ein Kissen“) als „keine Kongestion“ gewertet wurden (siehe **Tabelle 7**).

2. NT-proBNP-Reduktion während des stationären Aufenthaltes

Eine Reduktion des NT-proBNP um $\geq 30\%$ von Aufnahme zu Entlassung wurde als Indikator für eine effektive Therapie und eine Dekongestion angesehen. Blieb diese Reduktion aus, wurde dies als Hinweis für eine persistierende Kongestion bei Entlassung gewertet.

3. Hämokonzentration im klinischen Verlauf

Ein Anstieg des Hämatokrits um $\geq 0,1\%$ von Aufnahme zu Entlassung im Sinne einer Hämokonzentration wurde als Marker für ein Therapieansprechen gewertet wird. Wenn dieser Anstieg nicht beobachtet werden konnte, sprach dies für eine persistierende Kongestion.

Kein WRF vs. Pseudo-WRF vs. Echtes WRF

Für die detailliertere Untersuchung des WRF wurden weitere Subgruppen gebildet. Ursprünglich wurden hier beide Varianten, also WRF_{Crea} und WRF_{GFR} , getestet. Weil die Einteilung nach dem Kreatinin hinsichtlich der prognostischen Aussagen ergiebiger und im Hinblick auf die Querschnittsaussagen vergleichbar mit der GFR-basierten Variante war, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit hier nur mit der Einteilung des WRF nach dem Kreatinin gearbeitet (WRF_{Crea}).

Die Subgruppenbildung berücksichtigte die Ausprägung der Surrogatparameter Orthodema-Score, NT-proBNP-Reduktion und Hämokonzentration (siehe **Tabelle 8**). Mit deren Hilfe wurde gemäß dem Vorschlag von Damman et al. WRF_{Crea} in die Gruppen „Kein WRF“, „Pseudo WRF“ und „Echtes WRF“ eingeteilt [66].

Tabelle 8: Subgruppierung WRF

	WRF_{Crea}		Ortho- dema*	NT-proBNP- Reduktion [#]	Hämo- konzentration [§]
Kein WRF	-	-	-	+	+
		+	+	-	-
		++	-	-	-
Pseudo-WRF	+	-	-	+	+
		+	+	+	+
Echtes WRF	+	++	++	-	-

*Gruppiertes Orthodema Score nach Lala (siehe 3.1)

Reduktion des NT-proBNP um $\geq 30\%$ von Aufnahme zu Entlassung

§ Anstieg des Hämatokrits um $\geq 0,1\%$ von Aufnahme zu Entlassung

(-): Faktor nicht vorliegend

(+): Faktor vorliegend

6. Ziele und Hypothesen der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Episode mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und einem darauffolgenden WRF.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

1. WRF ist eine **häufige Komplikation** während der Hospitalisierung von Pa-tient:innen mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz.
2. Das Auftreten eines WRF erhöht die Hospitalisierungsdauer, intrahospitale Mortalität sowie 6-Monats-Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate.
3. Bestimmte **Risikofaktoren** erhöhen das Risiko eines WRF.
4. Es lassen sich **zwischen WRF_{Crea} und WRF_{GFR} Unterschiede** im Hinblick auf Risikofaktoren und prognostische Aussagekraft nachweisen.
5. Es zeigen sich Unterschiede zwischen *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* hinsichtlich des **Einflusses** auf die **Prognose** (Tod jeder Ursache oder Rehospitalisierung).

7. Datenanalyse

Die Studiendaten wurden mit der statistischen Software IBM SPSS Statistics 26 analysiert. Die deskriptiven Daten wurden durch Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten, Medianen mit zugehörigen 1. und 3. Quartilen sowie Mittelwerten mit Standardabweichung beschrieben. Daneben wurden, wenn nicht anders angegeben, gültige Prozente berichtet. Die Häufigkeiten der einzelnen Parameter wurden mittels Kreuztabellen ermittelt und durch Chi-Quadrat Test oder *Fisher's exact Test* auf Unabhängigkeit untersucht. Mittels *Student t-Tests* wurden Unterschiede zwischen Mittelwerten, mittels Mediantest und Kruskal-Wallis-Test wurden Unterschiede in Verteilungen und Medianen zwischen verschiedenen Gruppen auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Assoziation der laborchemischen Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme und Entlassung sowie bei Entlassung und *6-Monats-Follow-up* wurde mittels *Pearson's Product Moment Correlation* analysiert.

Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines WRF (WRF_{Crea} , WRF_{GFR}) wurden mit Hilfe von logistischen Regressionsmodellen untersucht. Dieses Modell beschreibt den Zusammenhang zwischen einer abhängigen, binären Variablen (z.B. Auftreten eines WRF)

und einer oder mehreren unabhängigen Variablen (z. B. Risikofaktoren) der Patient:innen. Hierbei flossen Merkmale der kardialen Funktion bei Aufnahme, Komorbiditäten sowie die Nierenfunktion bei Aufnahme ein. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit des Vorliegens eines WRF_{Crea} bzw. WRF_{GFR} wurde anhand linearer Regressionsmodelle analysiert. Dabei wurde die Hospitalisierungsdauer als natürlicher Logarithmus eingesetzt. Der T-Wert ist hier Maß für den Einfluss einer Variable im Modell, je höher T, desto größer der Einfluss. Eine Variable mit einem $T > 1,96$ hat in der Regel einen signifikanten Einfluss.

Ob WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} das Risiko der intrahospitalen Mortalität erhöht, wurde anhand von logistischen Regressionsanalysen untersucht.

Der Effekt von WRF_{Crea} , WRF_{GFR} , *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* auf die 6-Monats-Rehospitalisierung und -mortalität wurde mittels tri- und multivariabler Cox-Regressionsanalysen untersucht. Die graphische Darstellung erfolgte mit Kaplan-Meier-Kurven. Der Einfluss anderer Risikofaktoren (z.B. Nierenfunktion bei Aufnahme und Entlassung, Komorbiditäten) wurde ebenfalls untersucht. Alle logistischen und linearen Regressions- sowie Cox-Regressionsmodelle wurden für Alter und Geschlecht adjustiert.

Es wurden zunächst trivariable (Alter, Geschlecht und eine weitere Variable) Modelle erstellt, für WRF_{Crea} und WRF_{GFR} auch multivariable Modelle (Alter, Geschlecht und mehrere weitere Variablen). Bei den multivariablen Modellen wurden zunächst Alter und Geschlecht über die Einschluss-Methode integriert. Bei dieser Methode gehen alle unabhängigen Variablen gleichzeitig in das Modell ein. WRF_{Crea} bzw. WRF_{GFR} sowie weitere Risikofaktoren wurden über Rückwärts-Elimination-Methode integriert, bei der jeweils die Variable mit der geringsten Korrelation sequenziell ausgeschlossen wird.

Ergebnisse

1. Wahl des Studienkollektivs

Die Grundlage der Auswertungen dieser Arbeit bilden die Daten der ersten 604 Patient:innen des AHF-Registers. Patient:innen, bei denen eine dauerhaft dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorbekannt war (n=19), wurden aus den Analysen ausgeschlossen, da die extrem hohen Nierenwerte und deren starke Schwankungen vor und nach durchgeführter Dialyse die Ergebnisse verzerren würden (siehe **Abb. 9**).

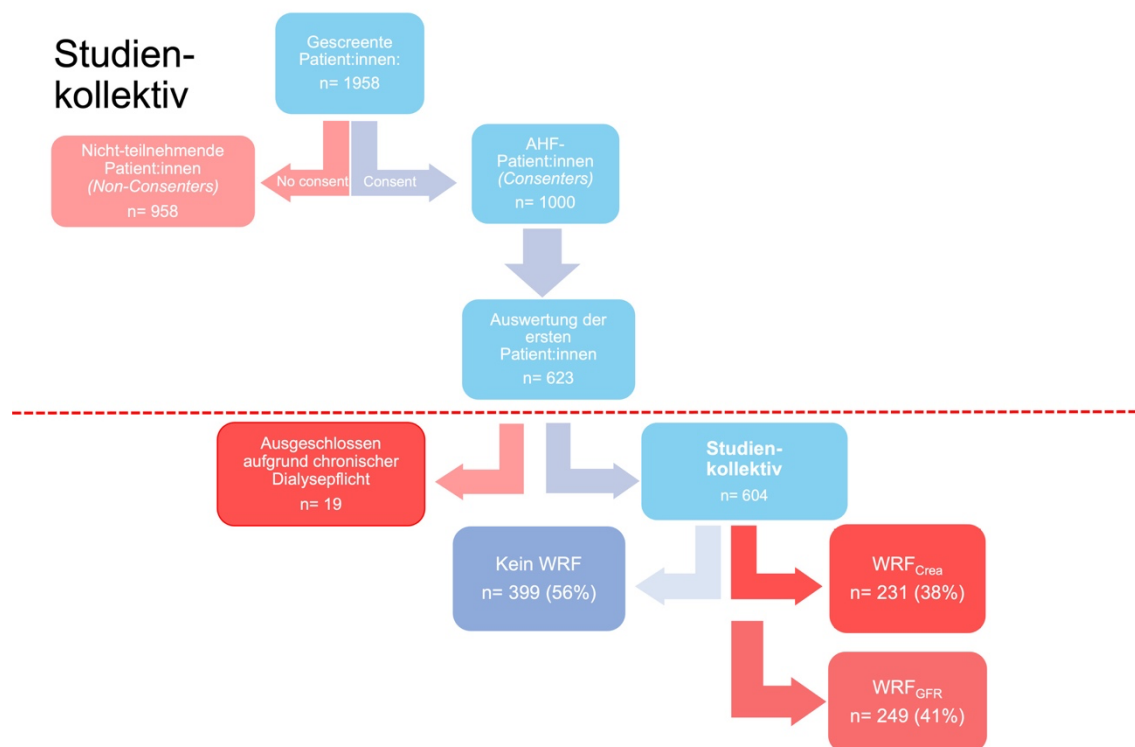


Abb. 9: Auswahl des Studienkollektivs

1.1 Patient:innen-Charakteristika

1.1.1 Gesamtkollektiv

**Tabelle 9: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs
(Fortsetzung auf Seite 38, 39)**

Gesamtkollektiv	Anzahl ausgewerteter Patient:innen
Demographische und anthropometrische Merkmale	
Alter [Jahre], Median (Q1; Q3)	76 (68; 82) 604
Geschlecht, n (%)	604
Männlich	363 (60,1)
Weiblich	241 (39,9)
Körpergewicht [kg], Median (Q1; Q3)	81 (70; 96) 601
BMI [kg/m ²], Median (Q1; Q3)	28,2 (24,8; 32,6) 596
Herzinsuffizienz-Anamnese	
Herzinsuffizienz-Genese, n (%)	589
Hypertensiv	136 (23,1)
Ischämisch	189 (32,1)
DCM	56 (9,5)
Andere	208 (35,3)
Hospitalisierung wegen HF in Anamnese, n (%)	562
0	347 (57,5)
1	120 (19,9)
2	41 (6,8)
> 2	54 (8,9)
AHF _{chronisch} vs. AHF _{de novo} , n (%)	527
Chronisch	409 (77,6)
De novo	118 (22,4)
NYHA-Stadium bei Aufnahme, n (%)	593
I	2 (0,3)
II	29 (4,9)
III	276 (46,5)
IV	286 (48,2)
NT-proBNP bei Aufnahme [pg/ml], Median (Q1; Q3)	4305 (1877; 9428) 587
LVEF bei Aufnahme, Median (Q1; Q3)	51 (31; 58) 555

Ergebnisse

Einteilung nach Ejektionsfraktion, n (%)		555
HF _r EF	188 (33,9)	
HF _{mr} EF	71 (12,8)	
HF _p EF	296 (53,3)	
Klinische Zeichen der Kongestion bei Aufnahme, n (%)		
Dyspnoe	551 (98,6)	559
Ruhedyspnoe	294 (52,7)	558
Orthopnoe	383 (71,1)	539
Periphere Ödeme	427 (77,4)	552
Grad der peripheren Ödeme		551
Keine	125 (22,7)	
Leicht	131 (23,8)	
Mäßig	211 (38,3)	
Hochgradig	84 (15,2)	
Komorbiditäten, n (%)		
Diabetes mellitus	251 (42,6)	589
Arterielle Hypertonie	498 (84,4)	590
Hyperlipidämie	292 (51,0)	573
KHK	262 (44,9)	583
Z. n. Myokardinfarkt	139 (24,2)	575
Valvuläre Dysfunktion	205 (35,4)	579
Vorhofflimmern	280 (47,5)	587
Kardiales Device	108 (18,0)	599
COPD	113 (18,7)	604*
pAVK	70 (12,2)	573
CKD	242 (41,4)	584
Anämie	75 (13,2)	569
Vitalparameter bei Aufnahme, Mittelwert (SD)		
Systolischer Blutdruck	Maximum: 145 (25)	
	Minimum: 110 (21)	
Diastolischer Blutdruck	Maximum: 77 (17)	602
	Minimum: 64 (15)	
Herzfrequenz	Maximum: 93 (23)	
	Minimum: 69 (16)	

Ergebnisse

Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme, MW (SD)		
sCr [mg/dl]	1,5 (0,7)	
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	50 (21)	604
BUN [mg/dl]	29,7 (17,2)	
BUN/Crea-Ratio	20,2 (7,1)	
Vormedikation, n (%)		
ACEi	221 (39,5)	
ARB	139 (24,9)	
MRA	151 (27,0)	
ARNI	16 (2,9)	559
Betablocker	409 (73,2)	
Thiaziddiuretika	95 (17,0)	
Schleifendiuretika	413 (73,9)	
Calciumkanalbocker	157 (28,1)	

Werte angegeben als Mittelwerte (Standardabweichung), Median (Q1; Q3) oder Prozentzahl und Häufigkeit. *unbekannt wurde hier als „nein“ gewertet

Das Alter der Patient:innen betrug im Median 76 Jahre (68; 82), 363 (60,1%) waren männlich, 241 (39,9%) weiblich. Der mediane Body-Mass-Index lag bei Aufnahme bei 28 kg/m² (25; 33). Bei 22,4% (n=118) der Patient:innen wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes die Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz gestellt, bei 77,6% (n=409) lag eine akute Dekompensation einer vorbekannten chronischen Herzinsuffizienz vor. Eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz lag bei 32,1% vor, eine hypertensive Genese bei 23,1%. Eine dilatative Kardiomyopathie war bei 9,5% Ursache der Herzinsuffizienz, bei 35,3% wurde eine andere Genese angegeben. Das NT-proBNP bei Aufnahme lag bei 4305 pg/ml (1877; 9428). Die erste gemessene LVEF betrug 51% (31; 58). Bei Aufnahme lag bei 29 Patient:innen (4,9%) ein NYHA-Stadium II, bei 276 (46,5%) ein NYHA-Stadium III und bei 286 Patient:innen (48,2%) ein NYHA-Stadium IV vor. 2 Patient:innen (0,3%) waren in Stadium I (siehe **Tabelle 9**).

Komorbidität

Die häufigste Komorbidität war arterielle Hypertonie (84,4%). Fast die Hälfte der Patient:innen litt zudem an Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, KHK, Diabetes mellitus oder einer CKD. Seltener waren Erkrankungen der Herzklappen, pAVK und Anämie. Etwa ein Viertel der Patient:innen wies einen Myokardinfarkt in der Anamnese auf (siehe **Tabelle 9** und **Abb. 10**).

Ergebnisse

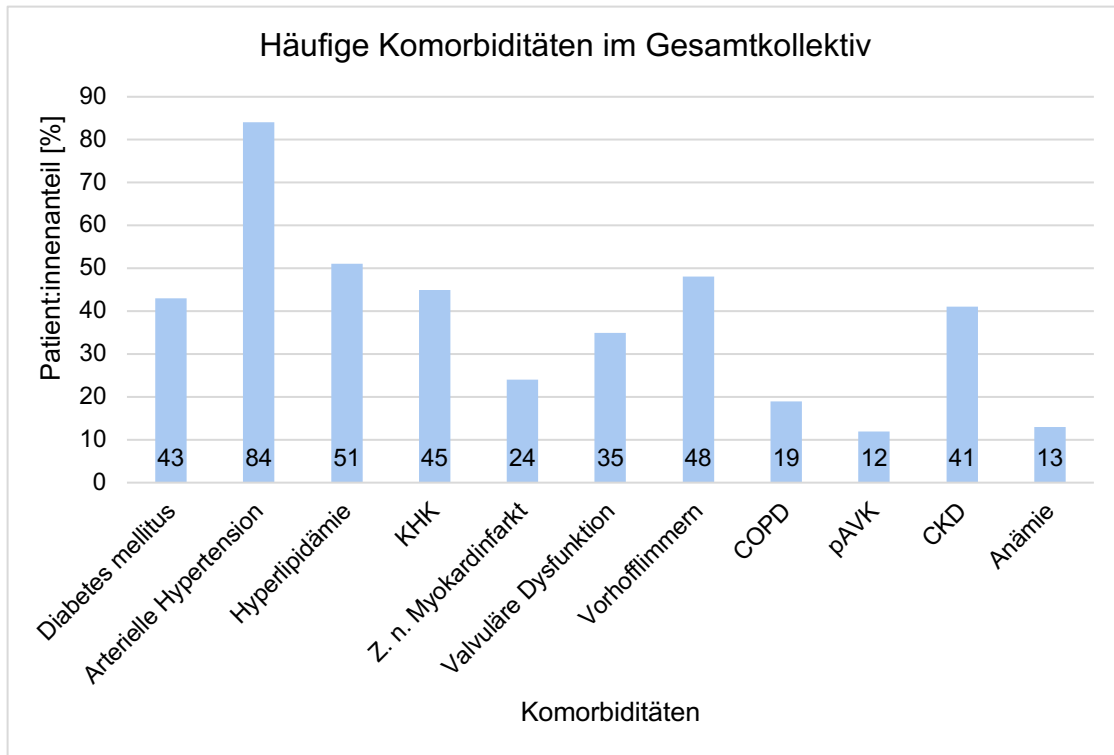


Abb. 10: Häufige Komorbiditäten im Gesamtkollektiv

Vormedikation

Fast drei Viertel des Studienkollektivs nahmen Schleifendiuretika oder Betablocker ein, 39,5% nahmen ACE-Inhibitoren, 28,1% Calciumkanalblocker, 27,0% Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (siehe **Abb. 11**).

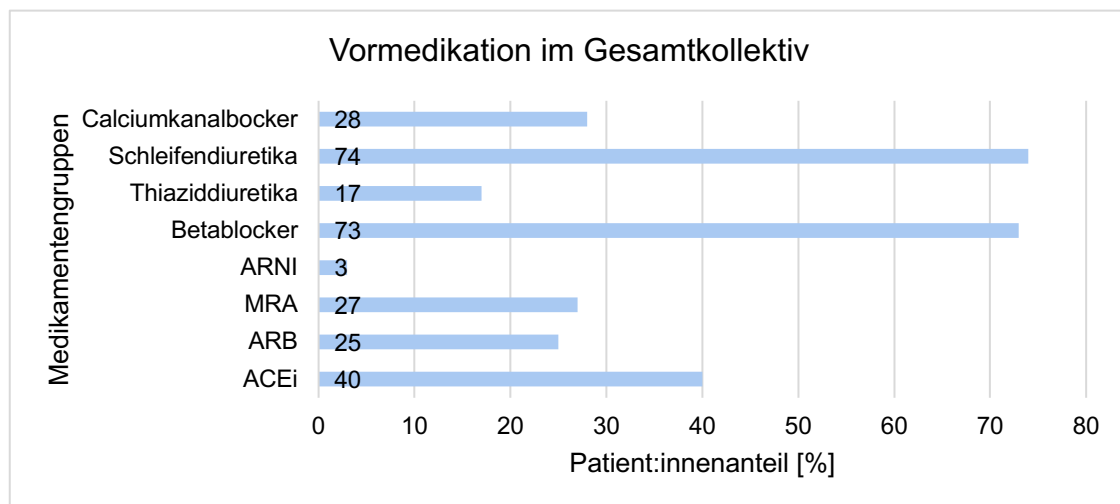


Abb. 11: Vormedikation im Gesamtkollektiv

Patient:innen, die bei Aufnahme eine LVEF unter 50% aufwiesen, nahmen signifikant häufiger Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (35,2% vs. 20,1%, $p < 0,001$) und ARNI

Ergebnisse

(5,2% vs. 0,7%, $p=0,002$) ein. Patient:innen mit einer LVEF $\geq 50\%$ bei Aufnahme erhielten signifikant häufiger Angiotensinrezeptorblocker (29,7% vs. 21,5%, $p=0,034$) und Calciumkanalblocker (37,6% vs. 16,7%, $p < 0,001$) als Dauermedikation (siehe **Abb. 12**).

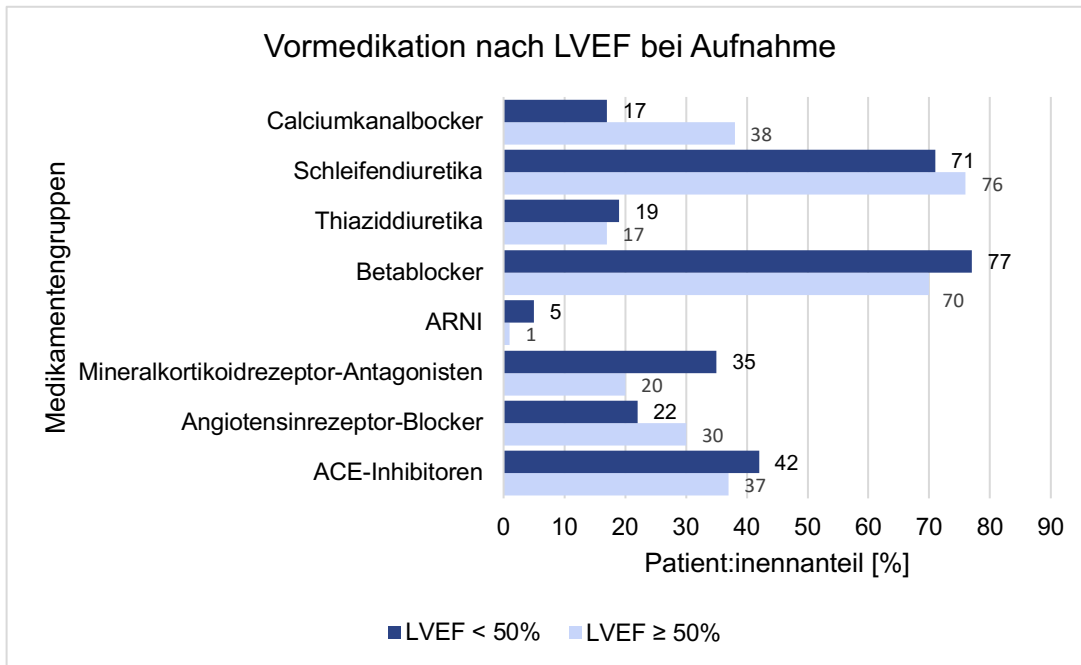


Abb. 12: Vormedikation nach LVEF bei Aufnahme

1.1.2 Subgruppe mit WRF

Bei 231 Patient:innen (38,2%) lag ein WRF_{Crea} vor und bei 41,2% der Patient:innen ($n=249$) ein WRF_{GFR} .

Bei WRF_{Crea} lag in 93,1% der Fälle auch ein WRF_{GFR} vor, bei WRF_{GFR} in 86,3% auch ein WRF_{Crea} (für beide $p < 0,001$). Patient:innen mit WRF_{Crea} waren im Median 77 Jahre alt, 61,5% waren Männer. Bezüglich wichtiger anthropometrischer Charakteristika sowie der Herzinsuffizienz-Anamnese zeigten sich keine Unterschiede zwischen WRF_{Crea}/WRF_{GFR} -Patient:innen und Patient:innen ohne WRF (siehe **Tabelle 10**).

Ergebnisse

Tabelle 10: Baseline-Charakteristika bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Fortsetzung Seite 42, 43, 44

	WRF _{Crea} nein	WRF _{Crea} ja	p-Wert	WRF _{GFR} nein	WRF _{GFR} ja	p-Wert
Patient:innen, n (%)	373 (61,8)	231 (38,2)		355 (58,8)	249 (41,2)	
Demographische und anthropometrische Merkmale						
Alter [Jahre], Median (Q1; Q3)	76 (66; 81)	77 (71; 82)	0,085	76 (67; 81)	77 (70; 82)	0,058
Geschlecht, n (%)			0,609			0,933
Männlich	221 (59,2)	142 (61,5)		214 (60,3)	149 (59,8)	
Weiblich	152 (40,8)	89 (38,5)		141 (39,7)	100 (40,2)	
Körpergewicht [kg], Median (Q1; Q3)	81 (70; 95)	82 (70; 96)	0,666	81 (70; 96)	81 (70; 95)	0,884
BMI [kg/m ²], Median (Q1; Q3)	28,1 (24,7; 32,8)	28,2 (25,0; 32,3)	0,933	28,2 (24,7; 32,9)	28,2 (24,8; 32,3)	1,000
Herzinsuffizienz-Anamnese						
Herzinsuffizienz-Genese, n (%)			0,767			0,816
Hypertensiv	81 (22,3)	55 (24,4)		76 (21,8)	60 (24,9)	
Ischämisch	114 (31,3)	75 (33,3)		112 (32,2)	77 (32,0)	
DCM	37 (10,2)	19 (8,4)		35 (10,1)	21 (8,7)	
Andere	132 (36,3)	76 (33,8)		125 (35,9)	83 (34,4)	
Hospitalisierung wegen HF in Anamnese, n (%)			0,849			0,676
0	210 (56,3)	137 (59,3)		196 (55,2)	151 (60,6)	
1	79 (21,2)	41 (17,7)		77 (21,7)	43 (17,3)	
2	24 (6,4)	17 (7,4)		24 (6,8)	17 (6,8)	
> 2	33 (8,8)	21 (9,1)		33 (9,3)	21 (8,4)	

Ergebnisse

	WRF _{Crea} nein	WRF _{Crea} ja	p-Wert	WRF _{GFR} nein	WRF _{GFR} ja	p-Wert
AHF _{chronisch} vs. AHF _{de novo} , n (%)			0,199			0,525
Chronisch	242 (75,6)	167 (80,7)		234 (76,5)	175 (79,2)	
De novo	78 (24,4)	40 (19,3)		72 (23,5)	46 (20,8)	
NYHA-Stadium bei Aufnahme, n (%)			0,277			0,333
I	2 (0,5)	0 (0)		2 (0,6)	0 (0)	
II	17 (4,6)	12 (5,3)		18 (5,2)	11 (4,5)	
III	180 (49,0)	96 (42,5)		169 (48,6)	107 (43,7)	
IV	168 (45,8)	18 (52,2)		159 (45,7)	127 (51,8)	
NT-proBNP bei Aufnahme [pg/ml], Median (Q1; Q3)	4038 (1824; 8486)	5419 (2137; 10142)	0,139	4157 (1853; 9115)	4493 (1953; 9677)	0,775
LVEF bei Aufnahme, Median (Q1; Q3)	52 (31; 58)	50 (32; 58)	0,142	51 (31; 59)	50 (32; 58)	0,566
Einteilung nach Ejektionsfraktion, n (%)			0,842			0,733
HF _{rEF}	115 (34,0)	73 (33,6)		110 (34,3)	78 (33,3)	
HF _{mrEF}	41 (12,1)	30 (13,8)		38 (11,8)	33 (14,1)	
HF _{pEF}	182 (53,8)	114 (52,5)		173 (53,9)	123 (52,6)	
Klinische Zeichen der Kongestion bei Aufnahme, n (%)						
Dyspnoe	338 (98,8)	213 (98,2)	0,717	320 (98,8)	231 (98,3)	0,726
Ruhedyspnoe	178 (52,4)	116 (53,2)	0,862	168 (52,2)	126 (53,4)	0,797
Orthopnoe	232 (70,5)	151 (71,9)	0,771	219 (70,0)	164 (72,6)	0,564
Periphere Ödeme	252 (75,0)	175 (81,0)	0,118	241 (75,8)	186 (79,5)	0,354
Grad der peripheren Ödeme			0,026			0,200
Keine	84 (25,1)	41 (19,0)		77 (24,2)	48 (20,6)	
Leicht	85 (25,4)	46 (21,3)		79 (24,8)	52 (22,3)	
Mäßig	126 (37,6)	85 (39,4)		122 (38,4)	89 (38,2)	
Hochgradig	40 (11,9)	44 (20,4)		40 (12,6)	44 (18,9)	

Ergebnisse

	WRF _{Crea} nein	WRF _{Crea} ja	p-Wert	WRF _{GFR} nein	WRF _{GFR} ja	p-Wert
Komorbiditäten, n (%)						
Diabetes mellitus	142 (39,4)	109 (47,6)	0,060	139 (40,5)	112 (45,5)	0,238
Arterielle Hypertonie	298 (81,6)	200 (88,6)	0,019	284 (81,8)	214 (88,1)	0,050
Hyperlipidämie	169 (48,3)	123 (55,2)	0,123	160 (48,2)	132 (54,8)	0,128
KHK	140 (39,1)	122 (54,2)	< 0,001	138 (40,5)	124 (51,2)	0,011
Z. n. Myokardinfarkt	83 (23,3)	56 (25,6)	0,549	82 (24,3)	57 (24,1)	1,000
Valvuläre Dysfunktion	128 (36,0)	77 (34,5)	0,789	120 (35,5)	85 (35,3)	1,000
Vorhofflimmern	176 (49)	104 (46)	0,611	165 (47,8)	115 (47,1)	0,933
Kardiales Device	64 (17,3)	44 (19,1)	0,586	64 (18,2)	44 (17,7)	0,914
COPD*	74 (19,8)	39 (16,9)	0,480	74 (20,8)	39 (15,7)	0,376
pAVK	33 (9,4)	37 (16,7)	0,013	34 (10,2)	36 (15,1)	0,092
CKD	123 (34,6)	119 (52,2)	< 0,001	127 (37,5)	115 (46,9)	0,027
Anämie	44 (12,5)	31 (14,4)	0,525	45 (13,8)	30 (13,2)	0,900
Vitalparameter bei Aufnahme, Mittelwert (SD)						
Systolischer Blutdruck	Max [§] : 144 (25)	Max: 147 (26)	0,184	Max: 143 (24)	Max: 147 (27)	0,053
	Min [#] : 109 (21)	Min: 114 (22)	0,002	Min: 109 (21)	Min: 115 (22)	0,002
Diastolischer Blutdruck	Max: 78 (17)	Max: 76 (16)	0,125	Max: 78 (17)	Max: 76 (16)	0,051
	Min: 63 (15)	Min: 64 (16)	0,559	Min: 63 (15)	Min: 64 (16)	0,741
Herzfrequenz	Max: 95 (24)	Max: 90 (21)	0,016	Max: 95 (24)	Max: 90 (21)	0,008
	Min: 70 (16)	Min: 69 (16)	0,741	Min: 70 (16)	Min: 69 (16)	0,750

Ergebnisse

	WRF _{Crea} nein	WRF _{Crea} ja	p-Wert	WRF _{GFR} nein	WRF _{GFR} ja	p-Wert
Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme, Mittelwert (SD)						
sCr [mg/dl]	1,4 (0,7)	1,6 (0,8)	0,001	1,5 (0,8)	1,5 (0,7)	0,338
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	53 (21)	46 (20)	< 0,001	49 (21)	51 (21)	0,508
BUN [mg/dl]	30 (16)	33 (18)	0,001	30 (17)	30 (17)	0,718
BUN/Crea-Ratio	20 (7)	20 (7)	0,489	20 (7)	20 (7)	0,443
Vormedikation, n (%)						
ACEi	135 (40,2)	86 (38,6)	0,724	132 (40,7)	89 (37,9)	0,540
ARB	83 (24,7)	56 (25,1)	0,921	81 (25,0)	58 (24,7)	1,000
MRA	94 (28,0)	57 (25,6)	0,560	87 (26,9)	64 (27,2)	0,923
ARNI	13 (3,9)	3 (1,3)	0,118	13 (4,0)	3 (1,3)	0,071
Betablocker	239 (71,1)	170 (76,2)	0,205	234 (72,2)	175 (74,5)	0,564
Thiaziddiuretika	54 (16,1)	41 (18,4)	0,492	49 (15,1)	46 (19,6)	0,173
Schleifendiuretika	243 (72,3)	170 (76,2)	0,326	234 (72,2)	179 (76,2)	0,330
Calciumkanalbocker	94 (28,0)	63 (28,3)	1,000	89 (27,5)	68 (28,9)	0,704

Werte angegeben als Mittelwerte (Standardabweichung), Median (Q1; Q3) oder Prozentzahl und Häufigkeit. *unbekannt wurde hier als „nein“ gewertet
 §: maximal gemessener Wert, #: minimal gemessener Wert

Komorbidität

WRF_{Crea}-Patient:innen litten häufiger an arterieller Hypertonie (88,6% vs. 81,6%, p=0,019), KHK (54,2% vs. 39,1%, p<0,001), pAVK (16,7% vs. 9,4%, p=0,013) und CKD (52,2% vs. 34,6%, p<0,001) als Patient:innen ohne WRF_{Crea}.

Bei WRF_{GFR} lagen CKD (46,9% vs. 37,5%, p=0,027) und KHK (51,2% vs. 40,5%, p=0,011) signifikant häufiger vor (siehe **Abb. 13**).

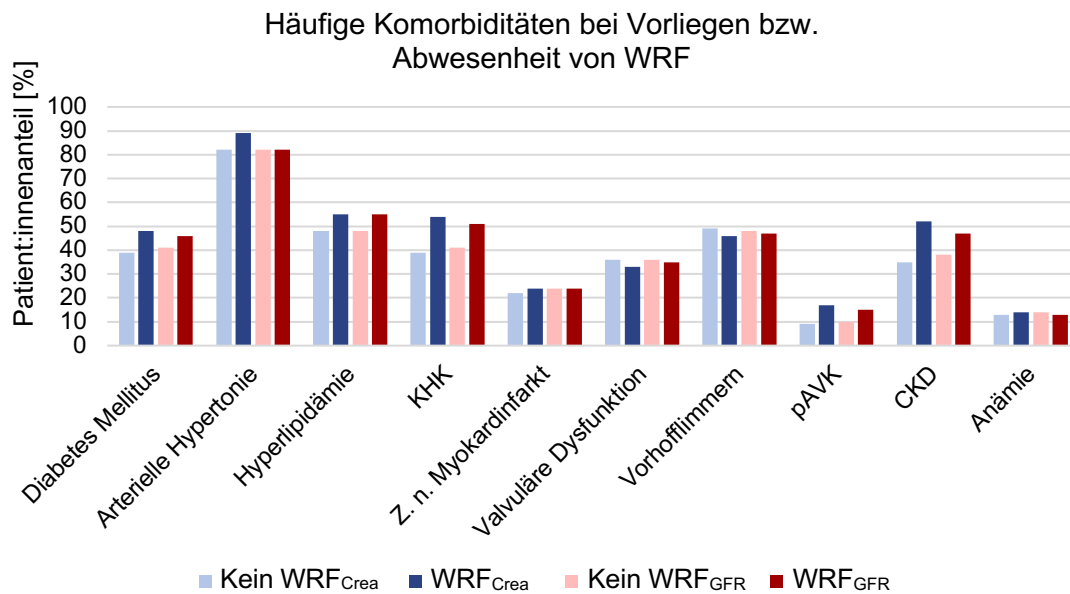


Abb. 13: Häufige Komorbiditäten bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF

Prämedikation

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Prämedikation zwischen den Patient:innen-Gruppen mit und ohne WRF_{Crea} oder WRF_{GFR}.

1.2 NYHA-Stadium

1.2.1 Gesamtkollektiv

Der Großteil der Studienteilnehmenden befand sich bei Aufnahme in den NYHA-Stadien III und IV. Bei circa 70% der NYHA III-Patient:innen zeigte sich bei Entlassung ein positiver Trend, sie konnten in ein niedrigeres NYHA-Stadium eingruppiert werden. Bei einem Viertel zeigte sich jedoch keine Besserung; sie blieben im Stadium III und 4% wurden sogar als Stadium IV klassifiziert. Über 90% der NYHA-IV-Patient:innen konnten bei Entlassung in ein niedrigeres NYHA-Stadium eingeteilt werden. Nur bei 6% wurde noch immer ein Stadium IV festgestellt. 29 Teilnehmende waren bei Aufnahme in Stadium II,

Ergebnisse

hier wurde bei Entlassung etwa eine Hälfte in Stadium I, eine Hälfte weiterhin in Stadium II eingeteilt (siehe **Abb. 14**).

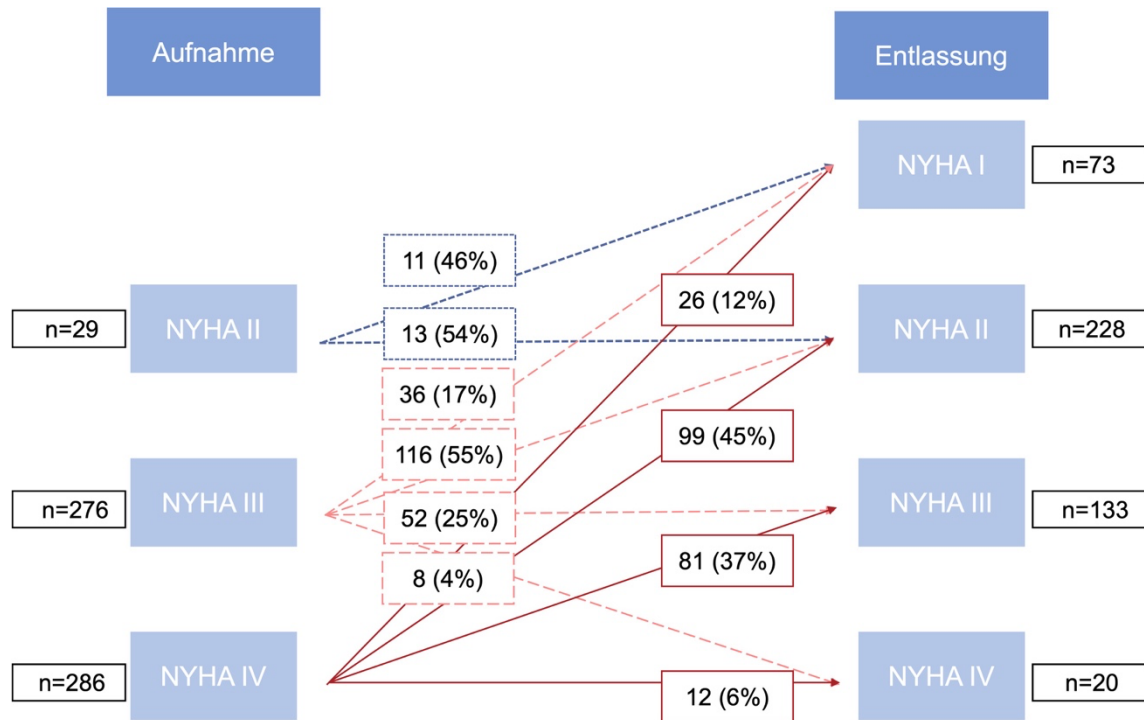


Abb. 14: NYHA-Stadien bei Aufnahme und Entlassung

1.2.2 Subgruppe mit WRF

Im Hinblick auf das NYHA-Stadium bei Aufnahme zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen: Bei WRF_{Crea} fielen 42,5% in das NYHA-Stadium III und 52,2% in NYHA-Klasse IV, in der Vergleichsgruppe ohne WRF_{Crea} dagegen wurden mehr Patient:innen als Stadium III (49,0%) und weniger als Stadium IV (45,8%) klassifiziert ($p=0,277$). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei Patient:innen mit einem WRF_{GFR} (siehe **Tabelle 11** und **Tabelle 32**).

Bei Entlassung fielen in der WRF_{Crea} -Gruppe 36,8%, in der Gruppe ohne WRF_{Crea} 31,4% in die Stadien III und IV, die Ergebnisse bei WRF_{GFR} waren sehr ähnlich (siehe **Tabelle 11** und **Tabelle 32**).

Tabelle 11: NYHA-Stadium bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt

NYHA-Stadium n (%)	Aufnahme		Entlassung	
	WRF_{Crea} nein n=367	WRF_{Crea} ja n=226	WRF_{Crea} nein n=284	WRF_{Crea} ja n=179
I	2 (0,5)	0 (0)	48 (16,9)	27 (15,1)
II	17 (4,6)	12 (5,3)	147 (51,8)	86 (48,0)
III	180 (49,0)	96 (42,5)	80 (28,2)	55 (30,7)

Ergebnisse

IV	168 (45,8)	118 (52,2)	9 (3,2)	11 (6,1)
	p-Wert=0,277		p-Wert=0,388	

1.3 Stauungszeichen

1.3.1 Gesamtkollektiv

Die Studienteilnehmenden wurden bei Aufnahme und Entlassung hinsichtlich klinischer Stauungszeichen untersucht. Dabei zeigte bei Aufnahme ein großer Teil der Patient:innen typische Symptome einer kardialen Stauung. 98,6% gaben an, an Dyspnoe zu leiden, 77,4% zeigten Ödeme, 71,1% berichteten von Orthopnoe, 52,7% von Ruhedyspnoe. Bei Entlassung wiesen deutlich weniger Patient:innen Stauungsmerkmale auf, jedoch gaben noch 83,8% Dyspnoe und 55,6% Orthopnoe an, und bei fast der Hälfte der Studienteilnehmenden ließen sich periphere Ödeme nachweisen (siehe **Tabelle 12**).

Tabelle 12: Stauungszeichen bei Aufnahme und Entlassung

Klinische Stauungszeichen (%)	Aufnahme n=604	Entlassung n=590*	p-Wert
Dyspnoe	98,6	83,8	0,189
Orthopnoe	71,1	55,6	<0,001
Periphere Ödeme	77,4	47,8	<0,001
Grad der peripheren Ödeme			<0,001
Keine	22,7	52,2	
Leicht	23,8	27,7	
Mäßig	38,3	18,6	
Hochgradig	15,2	1,5	
Orthodema-Score			<0,001
Keine Ödeme/Knöchelödeme, keine Orthopnoe	26,2	66,7	
Moderate Ödeme, keine Orthopnoe	14,2	13,1	
Hochgradige Ödeme oder Orthopnoe	26,9	12,7	
Moderate Ödeme und Orthopnoe	23,9	6,3	
Hochgradige Ödeme und Orthopnoe	8,7	1,1	

* Bei wenigen Patient:innen war die jeweilige Information fehlend. Deshalb sind gültige Prozente angegeben.

1.3.2 Subgruppe mit WRF

Bei der Erhebung klinischer Stauungszeichen bei Aufnahme zeigten sich nur beim Grad der peripheren Ödeme bei Patient:innen mit WRF_{Crea} bei Aufnahme signifikante Unterschiede gegenüber Patient:innen ohne WRF_{Crea} (siehe **Tabelle 13**). Im *Orthodema-Score* ließ sich für WRF_{Crea} nur ein nichtsignifikanter Trend hinsichtlich höhergradiger Kongestion bei Aufnahme erkennen.

Ergebnisse

Bei Entlassung zeigten Patient:innen mit einem WRF_{Crea} häufiger Zeichen einer hochgradigen Kongestion als Patient:innen ohne WRF_{Crea} (siehe Appendix **Tabelle 36** und **Tabelle 37**).

Tabelle 13: Stauungszeichen bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Aufnahmezeitpunkt

	WRF _{Crea} nein n=373	WRF _{Crea} ja n=231	p-Wert	WRF _{GFR} nein n=355	WRF _{GFR} ja n=249	p-Wert
Dyspnoe	338 (98,8)	213 (98,2)	0,717	320 (98,8)	231 (98,3)	0,726
Orthopnoe	232 (70,5)	151 (71,9)	0,771	219 (70,0)	164 (72,6)	0,564
Periphere Ödeme	252 (75,0)	175 (81,0)	0,118	241 (75,8)	186 (79,5)	0,354
Grad der peripheren Ödeme			0,026			0,200
Keine	84 (25,1)	41 (19,0)		77 (24,2)	48 (20,6)	
Mild	85 (25,4)	46 (21,3)		79 (24,8)	52 (22,3)	
Mäßig	126 (37,6)	85 (39,4)		122 (38,4)	89 (38,2)	
Hochgradig	40 (11,9)	44 (20,4)		40 (12,6)	44 (18,9)	
Orthodema-Score			0,065			0,168
Keine Ödeme/ Knöchelödeme, keine Orthopnoe	93 (29,1)	45 (21,7)		87 (28,5)	51 (23,0)	
Moderate Ödeme, keine Orthopnoe	47 (14,7)	28 (13,5)		47 (15,4)	28 (12,6)	
Hochgradige Ödeme oder Orthopnoe	87 (27,2)	55 (26,6)		81 (26,6)	61 (27,5)	
Moderate Ödeme und Orthopnoe	73 (22,8)	53 (25,6)		70 (23,0)	56 (25,2)	
Hochgradige Ödeme und Orthopnoe	20 (6,3)	26 (12,6)		20 (6,6)	26 (11,7)	

1.4 Verlauf der Nierenfunktion intrahospital und im Follow-up

1.4.1 Gesamtkollektiv

Das Kreatinin lag im Gesamtkollektiv bei Aufnahme im Mittel bei 1,5 (0,7) [Median (Quartilen) 1,3 (1,0; 1,7)]mg/dl, bei Entlassung bei 1,6 (0,8) [1,4 (1,1; 1,7)]mg/dl. Das Maximum lag bei 1,9 (1,0) [1,6 (1,2; 2,1)]mg/dl. Im *Follow-up* nach sechs Monaten lag das Kreatinin bei 1,5 (0,6) [1,3 (1,1; 1,7)]mg/dl.

Die Aufnahme-eGFR betrug im Mittel 50 (21) [48 (34; 66)]ml/min/1,73 m², das Minimum lag bei 40 (19) [38 (25; 53)]ml/min/1,73 m², der Wert bei Entlassung bei 48 (20) [45 (33; 60)]ml/min/1,73m². Nach sechs Monaten betrug die eGFR 50 (21) [48 (33;

Ergebnisse

63)]ml/min/1,73m² (siehe **Abb. 15**). Im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit wird im Folgenden jeweils nur Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

Frauen zeigten zu allen Messzeitpunkten niedrigere Kreatinin- und eGFR-Werte als Männer. Männer zeigten zwischen Entlassung und *Follow-up* eine tendenzielle Verbesserung der Nierenfunktionswerte, dagegen blieben diese bei Frauen auf konstantem Niveau (siehe **Abb. 16**).

Während sich fast keine Unterschiede in Höhe und Verlauf des Kreatinins zwischen älteren und jüngeren Patient:innen zeigten (gruppiert nach Alter \leq bzw. $>$ dem Median von 76 Jahren), so präsentierten ältere Studienteilnehmende bei Aufnahme eine um 8ml/min/1,73m² niedrigere eGFR. Die Höhe der eGFR bei Aufnahme korrelierte mit dem Alter der Patient:innen. Mit zunehmendem Alter nahm die eGFR ab ($r = -0,30$, $p < 0,001$). Das intrahospitale Minimum der eGFR der >76 -Jährigen lag 10ml/min/1,73m² unter Aufnahmewert und bei Entlassung konnte der Wert bei Aufnahme nicht mehr erreicht werden. Im *Follow-up* nach sechs Monaten persistierte die eGFR auf dem Niveau der Entlass-eGFR, im Mittel 4ml/min/1,73m² unter dem Aufnahme-Wert. Patient:innen, deren Alter ≤ 76 Jahre betrug, zeigten ebenfalls eGFR-Minimum, das 10ml/min/1,73m² unter Aufnahmeniveau lag. Bei Entlassung konnte das Niveau des Aufnahmewertes fast erreicht werden und im *Follow-up* zeigten diese Patient:innen sogar eine leicht verbesserte eGFR verglichen mit dem Wert bei Aufnahme (siehe **Abb. 16**). In der Appendix finden sich weitere Grafiken über den Verlauf der Nierenwerte (siehe **Abb. 31** und **Abb. 32**).

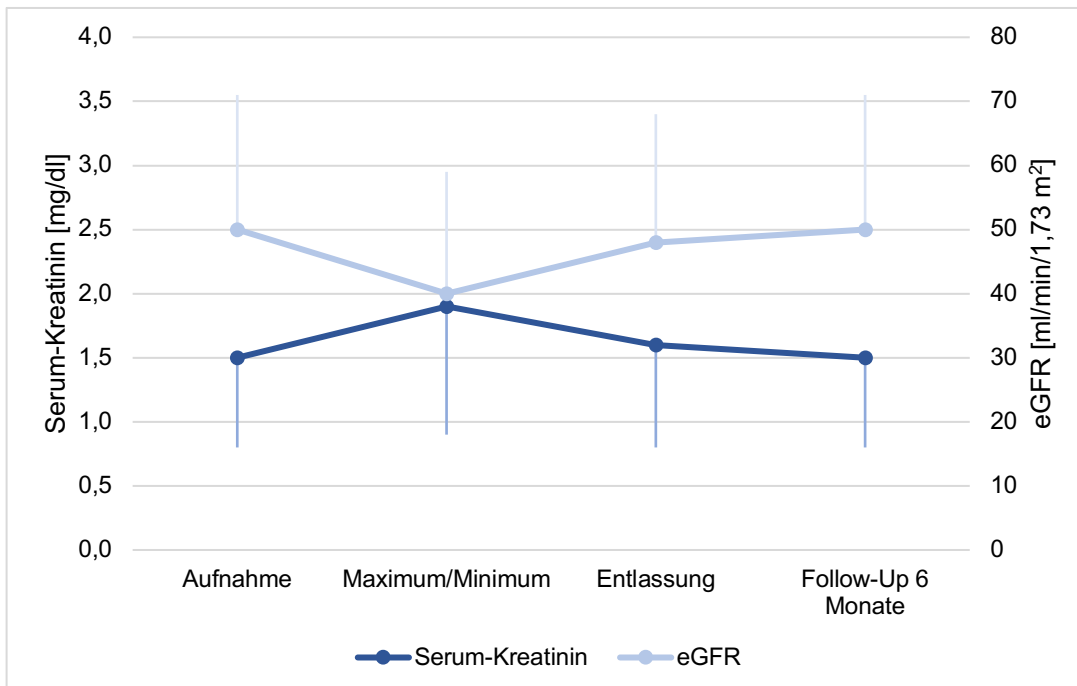
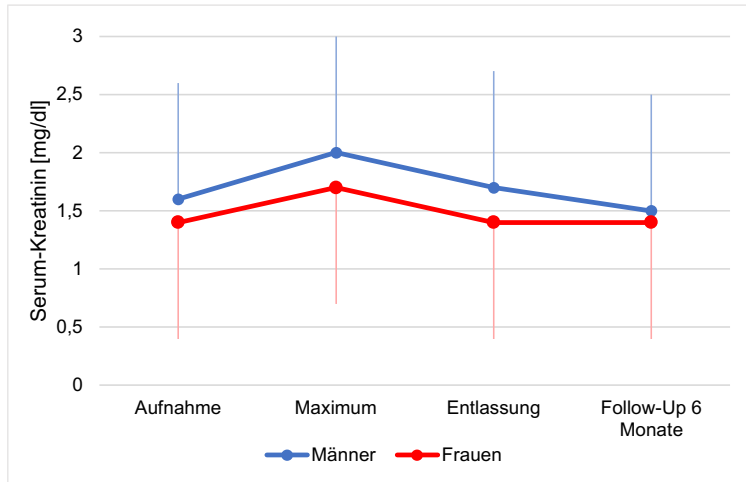


Abb. 15: Verlauf Nierenfunktion im Gesamtkollektiv, Mittelwerte (SD)

Ergebnisse

Verlauf Serum-Kreatinin



Verlauf eGFR

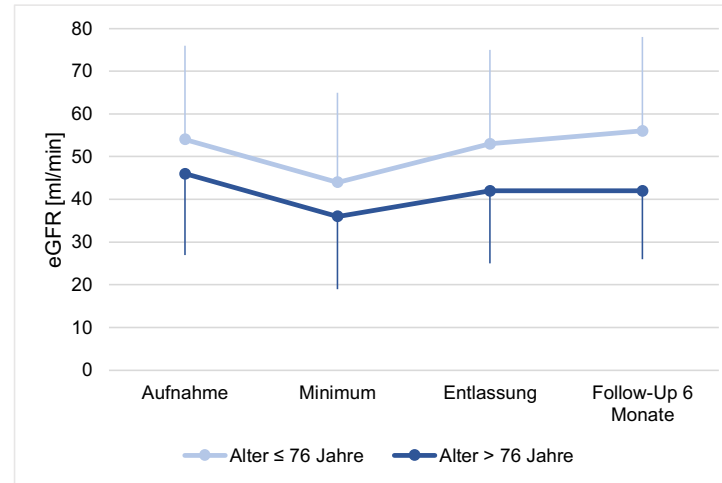
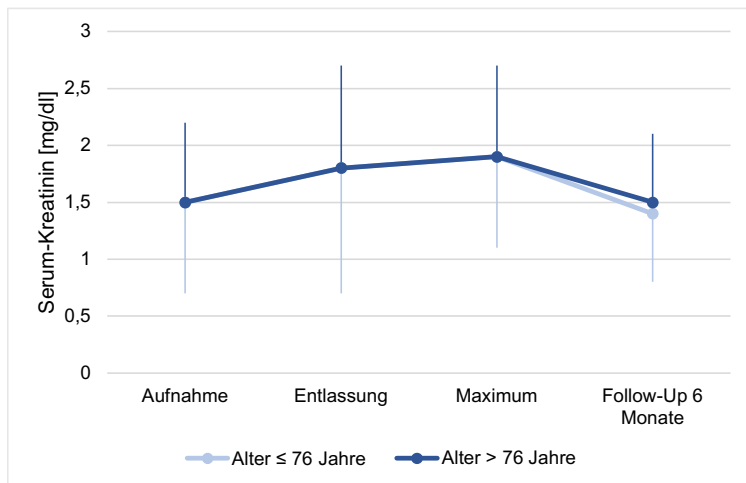
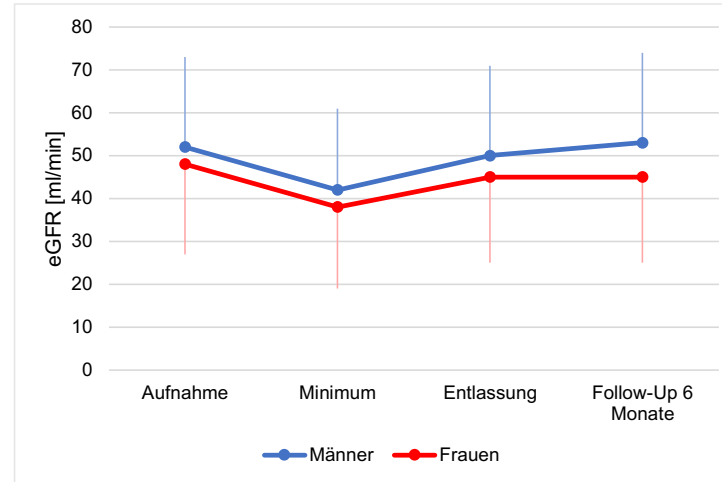


Abb. 16: Verlauf Nierenfunktion nach Alter und Geschlecht, Mittelwerte (SD)

1.4.2 Subgruppe mit WRF

Bei Patient:innen mit einem WRF_{Crea} wurde 7-mal (5; 11) Kreatinin bzw. eGFR gemessen, bei Patient:innen ohne WRF_{Crea} 5-mal (3; 6) ($p < 0,001$); ähnlich verhielt es sich für Patient:innen mit und ohne WRF_{GFR}.

Patient:innen, die ein WRF_{Crea} erlitten, zeigten schon bei Aufnahme signifikant höhere Kreatinin bzw. niedrigere eGFR-Werte.

Bei WRF_{Crea} stieg das Kreatinin im Mittel auf 2,4 (1,2)mg/dl an und die eGFR fiel auf ein Minimum von 28 (13)ml/min/1,73m², während in der Vergleichsgruppe ohne WRF_{Crea} das Kreatinin maximal 1,5 (0,7)mg/dl und die eGFR minimal 48 (18)ml/min/1,73m² betrug. Bei Entlassung persistierten die Werte bei WRF_{Crea} auf dem verschlechterten Niveau, im *Follow-up* zeigte sich eine leichte Besserung. In der Vergleichsgruppe ohne WRF_{Crea} dagegen waren die Werte bei Entlassung auf das Niveau bei Aufnahme zurückgegangen, diese Entwicklung hielt im *Follow-up* an (siehe **Abb. 17**).

Patient:innen, die ein WRF_{GFR} durchliefen, zeigten bei Aufnahme im Mittel genauso hohe Kreatinin bzw. eGFR-Werte wie Patient:innen ohne WRF_{GFR}. Bei WRF_{GFR} stieg das Kreatinin im Mittel auf 2,2 (1,2) mg/dl an und die eGFR fiel auf ein Minimum von 32 (16)ml/min/1,73m² ab. In der Vergleichsgruppe ohne WRF_{GFR} erhöhte sich das Kreatinin auf maximal 1,6 (0,8)mg/dl und die eGFR betrug auf dem niedrigsten Stand im Mittel 46 (19)ml/min/1,73m². Bei Entlassung lag bei WRF_{GFR} das Kreatinin im Mittel 0,3mg/dl über und die eGFR 11ml/min/1,73 m² unter dem Aufnahmewert; nach sechs Monaten zeigte sich zwar eine leichte Verbesserung, das Aufnahmeniveau konnte aber nicht erreicht werden. In der Vergleichsgruppe ohne WRF_{GFR} dagegen zeigten sich die Werte bei Entlassung geringfügig gebessert gegenüber dem Niveau bei Aufnahme und blieben über die nächsten sechs Monate konstant (siehe **Abb. 17**).

Ergebnisse

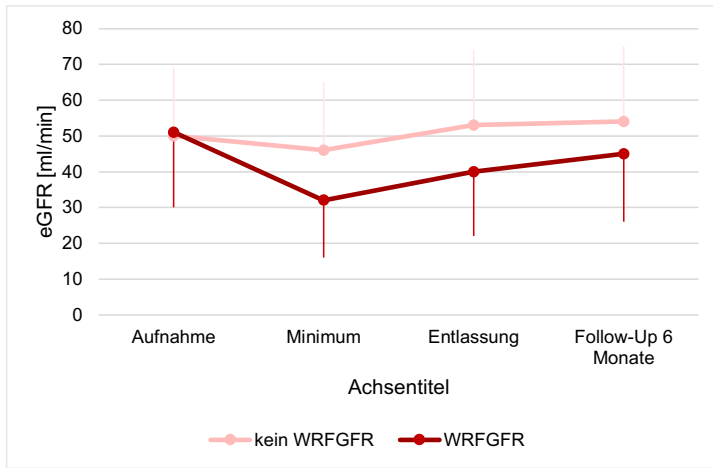
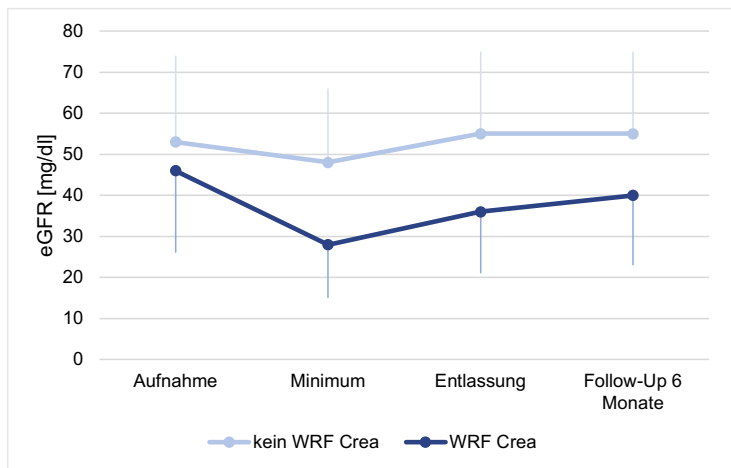
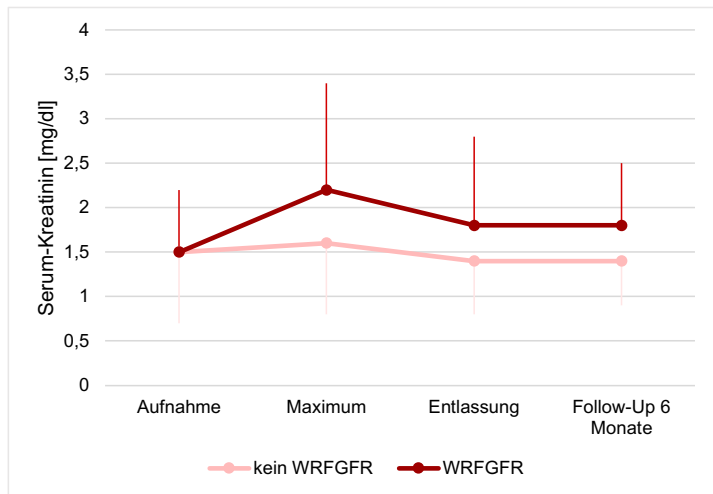
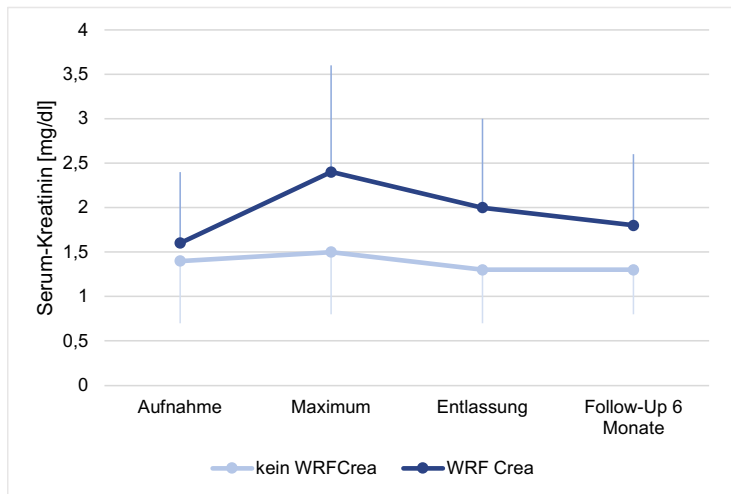


Abb. 17: Verlauf der Nierenfunktion bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Mittelwerte (SD)

Ergebnisse

Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Höhe der Nierenfunktionswerte bei Aufnahme und Entlassung ($r=0,70-0,87$, p jeweils $<0,001$) und zwischen Entlassung und *Follow-up* ($r=0,76-0,78$, p jeweils $<0,001$); sowohl bei Patient:innen mit WRF_{Crea} als auch in der Vergleichsgruppe ohne WRF_{Crea} .

Analog zeigte sich bei WRF_{GFR} -Patient:innen eine starke Wechselbeziehung zwischen der Höhe des Kreatinins bzw. der eGFR bei Aufnahme und Entlassung ($r=0,72-0,88$, $p <0,001$) und zwischen Entlassung und *Follow-up* ($r=0,79-0,81$, $p <0,001$).

1.5 Prädiktoren für WRF

Zur Bestimmung der Determinanten von WRF wurden trivariable Regressionsmodelle erstellt, in denen jeweils für Alter und Geschlecht adjustiert wurde. Es zeigte sich, dass bei Alterung um fünf Lebensjahre die Wahrscheinlichkeit eines WRF_{Crea} um 12% zunahm (OR pro 5 Jahre 1,12; 95% KI 1,03–1,21; $p=0,007$) und die eines WRF_{GFR} um 11% (OR pro 5 Jahre 1,11; 95% KI 1,02–1,20; $p=0,012$). Weder Höhe des NT-proBNP (unterteilt in Dezilen, siehe **Tabelle 33**) noch NYHA-Stadium bei Aufnahme beeinflussten das Auftreten von WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} . Bei Patient:innen mit KHK war das Risiko für ein WRF_{Crea} fast 80% und für ein WRF_{GFR} ca. 50% höher (siehe **Tabelle 14**).

Patient:innen mit CKD hatten ein doppelt so hohes Risiko für ein WRF_{Crea} und ein 42% höheres Risiko für ein WRF_{GFR} als Patient:innen ohne CKD. Mit höherem Kreatinin sowie niedrigerer eGFR bei Aufnahme stieg das Risiko eines WRF_{Crea} , nicht aber eines WRF_{GFR} . Weder Kreatinin noch eGFR zeigten einen Einfluss auf ein WRF_{GFR} (siehe **Tabelle 14**). Je höher BUN bei Aufnahme, desto höher war das Risiko eines WRF_{Crea} , nicht aber eines WRF_{GFR} . Patient:innen mit BUN/Crea-Ratio $>$ Median erlitten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein WRF_{Crea} . Für ein WRF_{GFR} zeigte sich dieser Effekt nicht. Bei Betrachtung der BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme als kontinuierliche Variable zeigte sich kein Einfluss auf das Auftreten eines WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} (siehe **Tabelle 14**).

In einer multivariablen Analyse zeigten nur KHK und BUN/Crea-Ratio $>$ Median bei Aufnahme einen signifikanten Einfluss auf ein WRF_{Crea} . Das Risiko eines WRF_{GFR} wurde durch steigendes Alter, CKD, KHK und eine höhere eGFR bei Aufnahme erhöht (siehe **Tabelle 15**).

Tabelle 14: Prädiktoren für WRF (trivariable Modelle)

Prädiktoren	WRF _{Crea}			WRF _{GFR}		
	OR (95% KI)	n	p-Wert	OR (95% KI)	n	p-Wert
NT-proBNP bei Aufnahme (Dezilen)	1,05 (0,99; 1,12)	587	0,083	1,01 (0,95; 1,07)	587	0,771
NYHA bei Aufnahme	1,18 (0,89; 1,56)	593	0,255	1,21 (0,92; 1,60)	593	0,178
Diabetes mellitus	1,38 (0,99; 1,93)	589	0,062	1,22 (0,87; 1,70)	589	0,251
Arterielle Hypertonie	1,64 (0,99; 2,71)	590	0,053	1,51 (0,93; 2,44)	590	0,096
KHK	1,79 (1,26; 2,53)	583	0,001	1,52 (1,08; 2,14)	583	0,018
CKD	1,99 (1,42; 2,81)	584	<0,001	1,42 (1,01; 1,99)	584	0,042
Kreatinin bei Aufnahme, per mg/dl	1,44 (1,14; 1,82)	604	0,003	0,87 (0,69; 1,11)	604	0,266
eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,98; 0,99)	604	<0,001	1,01 (1,00; 1,01)	604	0,141
BUN bei Aufnahme, per mg/dl	1,01 (1,00; 1,02)	604	0,004	1,00 (0,99; 1,01)	604	0,524
BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme > Median*	1,41 (1,00; 1,97)	604	0,047	1,29 (0,93; 1,80)	604	0,134
BUN/Crea bei Aufnahme, per Einheit	1,01 (0,98; 1,03)	604	0,586	1,01 (0,98; 1,03)	604	0,598

Trivariable logistische Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht. *Median des Gesamtkollektivs: 18,8

Tabelle 15: Prädiktoren für WRF (finales multivariables Modell)

Prädiktoren	WRF _{Crea}		Prädiktoren	WRF _{GFR}	
	OR (95% KI)	p-Wert		OR (95% KI)	p-Wert
Alter, pro 5 Jahre	1,05 (0,96; 1,15)	0,314	Alter, pro 5 Jahre	1,10 (1,00; 1,21)	0,041
Geschlecht (weiblich)	0,87 (0,59; 1,28)	0,478	Geschlecht (weiblich)	0,99 (0,67; 1,45)	0,943
CKD	1,48 (0,99; 2,21)	0,057	CKD	1,57 (1,05; 2,36)	0,028
KHK	1,74 (1,20; 2,53)	0,004	KHK	1,46 (1,01; 2,12)	0,045

Ergebnisse

eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,98; 1,00)	0,099	Arterielle Hypertonie	1,48 (0,86; 2,54)	0,160
BUN/Crea-Ratio > Median bei Aufnahme	1,56 (1,08; 2,25)	0,019	eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	1,01 (1,00; 1,02)	0,006
			BUN/Crea-Ratio > Median bei Aufnahme	1,37 (0,96; 1,97)	0,086

Multivariable logistische Regression (n=529). Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur das finale Modell ausgeführt. Fixierte Adjustierung für Alter und Geschlecht; im Übrigen Rückwärts-Elimination mittels LR Methode.

Ausgeschlossene Variablen: NT-proBNP (Dezilen) bei Aufnahme, NYHA bei Aufnahme, Diabetes mellitus, Kreatinin bei Aufnahme, BUN bei Aufnahme, BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme (kontinuierlich)

1.6 Endpunkte

1.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die mediane Hospitalisierungsdauer im Gesamtkollektiv lag bei 10 Tagen (7; 14). In Abwesenheit eines WRF betrug sie 9 Tage (6; 13). Bei Vorliegen eines WRF war die Hospitalisierungsdauer verlängert, und zwar betrug sie jeweils 12 Tage (8; 17) ungeachtet der Berechnungsgrundlage (sowohl für WRF_{Crea} als auch für WRF_{GFR}; beide p<0,001), siehe **Abb. 18**).

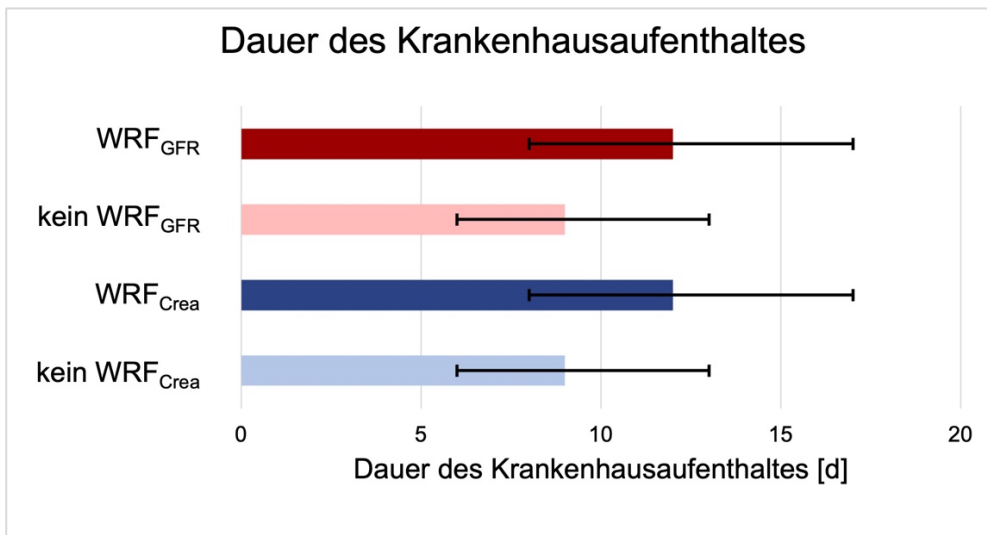


Abb. 18: Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Median und Quartilen

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen höherem Lebensalter und Hospitalisierungsdauer ($r=-0,01$, $p=0,893$). Da jedoch, wie in **Kapitel 1.5** gezeigt, mit steigendem Lebensalter das Risiko für ein WRF anstieg, wurde die Modellierung der Hospitalisierungsdauer für Alter, Geschlecht und Nierenfunktionswerte bei Aufnahme adjustiert. Es zeigte sich

Ergebnisse

ein starker Einfluss von WRF_{Crea} ($T=6,93$, $p < 0,001$) sowie von der Höhe des Kreatinin bei Aufnahme ($T=2,02$, $p=0,044$), während Alter, Geschlecht und Aufnahme-eGFR keinen Einfluss hatten. Analoge Ergebnisse zeigten sich für WRF_{GFR} .

1.6.2 Intrahospitale Mortalität

Die intrahospitale Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 2,3% ($n=14$).

Bei WRF_{Crea} war die Mortalitätsrate signifikant erhöht und lag bei 4,3% ($n=10$) vs. 1,1% ($n=4$) in der Gruppe ohne WRF_{Crea} ($p=0,013$). Bei WRF_{GFR} dagegen war die Sterberate nicht signifikant erhöht und lag bei 3,6% ($n=9$) vs. 1,4% ($n=5$) in der Gruppe ohne WRF_{GFR} ($p=0,099$). Pro Lebensjahr stieg das Risiko, während des stationären Aufenthaltes zu versterben, um 11%: OR 1,11, 95% KI 1,03–1,20, $p=0,008$ (logistische Regression, adjustiert für Geschlecht, $n=604$). Das Auftreten eines WRF_{Crea} erhöhte das intrahospitale Sterberisiko um mehr als dreifache: OR 3,78, 95% KI 1,16–12,32, $p=0,027$ (adjustiert für Alter und Geschlecht). Bei WRF_{GFR} zeigte sich dagegen kein signifikanter Effekt (OR 2,32, 95% KI 0,76–7,07, $p=0,139$).

1.6.3 6-Monats-Rehospitalisierung

53,9% ($n=312$) des Gesamtkollektivs wurden innerhalb der ersten sechs Monate nach Entlassung erneut stationär aufgenommen. Dabei wurde, auch wenn Patient:innen wiederholt rehospitalisiert wurden, nur der jeweils erste Krankenhausaufenthalt gewertet. In der WRF_{Crea} -Gruppe war die 6-Monats-Rehospitalisierungsrate 10% höher (60,0% vs. 50,3%, $p=0,025$). Bei WRF_{GFR} wurden 57,3%, bei Patient:innen ohne WRF_{GFR} 51,6% erneut stationär aufgenommen ($p=0,203$).

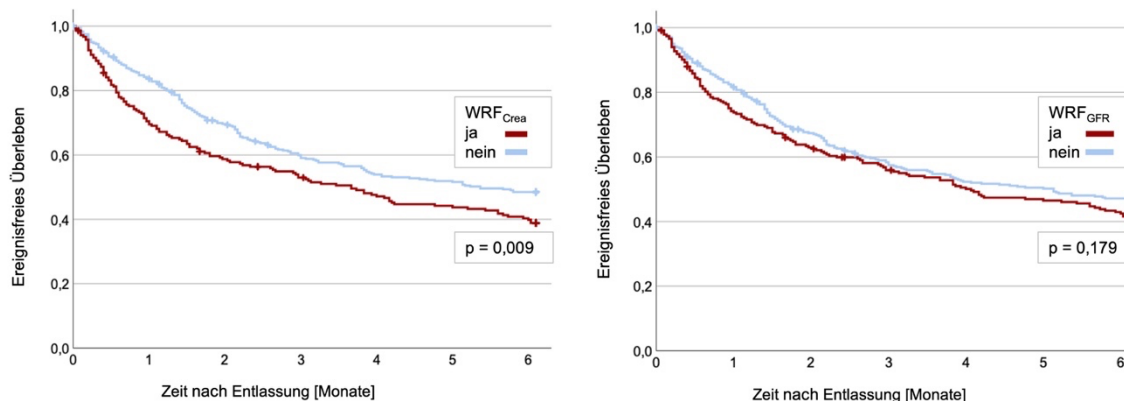


Abb. 19: 6-Monats-Rehospitalisierung bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF

WRF_{Crea} zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Rehospitalisierungsrisiko, WRF_{GFR} dagegen nicht (HR 1,33; 95% KI 1,06–1,67, $p=0,014$ für WRF_{Crea} und HR 1,16, 95% KI 0,92–1,45, $p=0,204$ für WRF_{GFR}). Kreatinin, eGFR und BUN, sowohl bei Aufnahme als

Ergebnisse

auch Entlassung, sowie das Vorliegen von CKD oder KHK präsentierten sich als Prädiktoren für ein höheres Rehospitalisierungsrisiko (siehe **Tabelle 34**). Weder höheres Lebensalter noch Geschlecht zeigten einen Einfluss. In **Abb. 19** ist die 6-Monats-Rehospitalisierung für WRF_{Crea} und WRF_{GFR} graphisch abgebildet.

In einem multivariablen Modell zeigten CKD, KHK, Kreatinin und eGFR bei Aufnahme sowie eGFR bei Entlassung signifikanten Einfluss auf das Risiko der Rehospitalisierung (siehe **Tabelle 16**).

Tabelle 16: Prädiktoren der 6-Monats-Rehospitalisierung (finale multivariables Modell)

Prädiktoren	WRF_{Crea}		WRF_{GFR}	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Alter, pro 5 Jahre	0,99 (0,93; 1,06)	0,777	0,99 (0,93; 1,06)	0,777
Geschlecht, weiblich	1,07 (0,82; 1,39)	0,640	1,07 (0,82; 1,39)	0,640
CKD	1,37 (1,05; 1,79)	0,021	1,37 (1,05; 1,79)	0,021
KHK	1,45 (1,13; 1,85)	0,003	1,45 (1,13; 1,85)	0,003
Kreatinin bei Aufnahme per mg/dl	1,67 (1,27; 2,20)	<0,001	1,67 (1,27; 2,20)	<0,001
eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	1,02 (1,01; 1,03)	0,004	1,02 (1,01; 1,03)	0,004
eGFR bei Entlassung, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,98; 1,00)	0,021	0,99 (0,98; 1,00)	0,021

Multivariable Cox-Regression (n=559). Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur das finale Modell ausgeführt. Fixierte Adjustierung für Alter und Geschlecht; im Übrigen Rückwärts-Elimination mittels LR Methode.

Ausgeschlossene Variablen: WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} , arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Kreatinin bei Entlassung, BUN bei Aufnahme und Entlassung, BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme und Entlassung, BUN/Crea-Ratio > Median bei Aufnahme

Siehe auch trivariable Analysen: **Tabelle 34**

1.6.4 6-Monats-Mortalität

15,4% (n=91 von 590 Patient:innen) im Gesamtkollektiv verstarben innerhalb der ersten sechs Monate nach Entlassung.

Dabei verstarben 18,6% (n=41) der WRF_{Crea} -Patient:innen und 13,6% (n=50) der Patient:innen ohne WRF_{Crea} (p=0,125). Bei WRF_{GFR} lag die Sterberate bei 16,3% (n=39) vs. 14,9% (n=52) bei Teilnehmenden ohne WRF_{GFR} (p=0,645).

Auch in **Abb. 20** zeigten weder WRF_{Crea} noch WRF_{GFR} einen Einfluss auf das Überleben. Beide waren keine Risikofaktoren für eine höhere Mortalität (HR 1,36, 95% KI 0,90 – 2,06, p=0,149 für WRF_{Crea} und HR 1,06, 95% KI 0,70 – 1,61, p=0,777 für WRF_{GFR}). Auch in ergänzenden univariablen Cox-Regressionsmodellen für WRF_{Crea} und WRF_{GFR} war kein Einfluss auf die Mortalität nachweisbar.

Ergebnisse

Alter und Komorbiditäten zeigten keinen Einfluss. Nierenwerte, sowohl bei Aufnahme als auch Entlassung, dagegen waren Prädiktoren einer erhöhten 6-Monats-Sterblichkeit (siehe **Tabelle 35**).

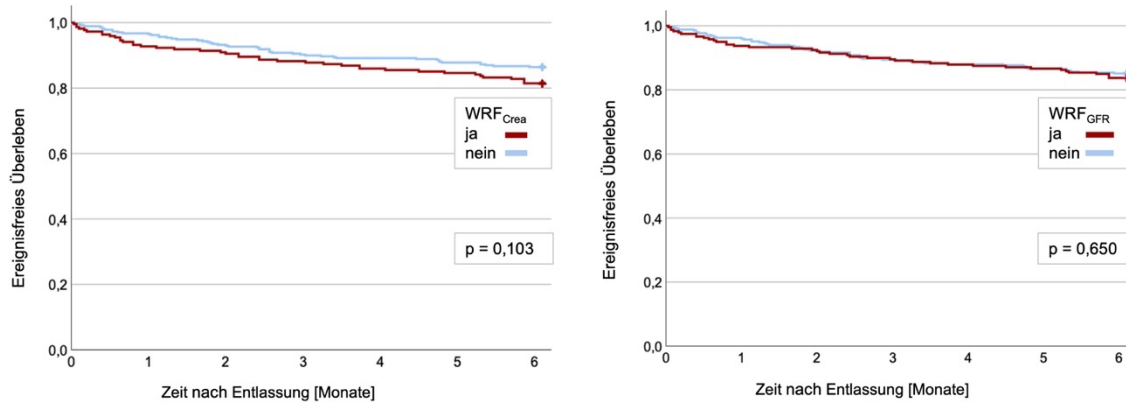


Abb. 20: 6-Monats-Mortalität bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF

In multivariablen Analysen hatten nur Kreatinin bei Aufnahme und Entlassung und Aufnahme-BUN Einfluss auf das 6-Monats-Sterberisiko (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 17: Prädiktoren der 6-Monats-Mortalität (finales multivariablen Modell)

Prädiktoren	WRF _{Crea}		WRF _{GFR}	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Alter, pro 5 Jahre	1,04 (0,93; 1,16)	0,535	1,04 (0,93; 1,16)	0,535
Geschlecht (weiblich)	0,93 (0,81; 1,07)	0,749	0,93 (0,81; 1,07)	0,749
Kreatinin bei Aufnahme, per mg/dl	0,53 (0,31; 0,92)	0,023	0,53 (0,31; 0,92)	0,023
Kreatinin bei Entlassung, per mg/dl	1,59 (1,12; 2,66)	0,010	1,59 (1,12; 2,66)	0,010
BUN bei Aufnahme, per mg/dl	1,03 (1,02; 1,05)	<0,001	1,03 (1,02; 1,05)	<0,001

Multivariable Cox-Regression (n=543). Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur das finale Modell ausgeführt. Fixierte Adjustierung für Alter und Geschlecht; im Übrigen Rückwärts-Elimination mittels LR Methode.

Ausgeschlossene Variablen: WRF_{Crea} oder WRF_{GFR}, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, CKD, eGFR bei Aufnahme, eGFR bei Entlassung, BUN bei Entlassung, BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme, BUN/Crea-Ratio bei Entlassung, BUN/Crea-Ratio > Median bei Aufnahme

Siehe auch trivariable Analysen: **Tabelle 35**

2. Kein WRF vs. Pseudo-WRF vs. Echtes WRF

Im Folgenden wird der Einfluss von *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* auf die Prognose der Patient:innen untersucht. Dabei dienen Orthodema-Score, NT-proBNP-Reduktion

und Hämokonzentration als Surrogatparameter für den Erfolg der intrahospitalen Therapie im Sinne einer Dekongestion. Es wird die Kreatinin-basierte WRF-Definition (WRF_{Crea}) angewandt, da diese die am weitesten verbreitete Definition ist und sich in den zuvor dargestellten Analysen nur sehr geringe Unterschiede zu WRF_{GFR} zeigten (siehe **1.6**).

2.1 Orthodema-Score

Das Auftreten eines WRF_{Crea} während der Hospitalisierung erhöhte das Risiko der hochgradigen Stauung (gemessen anhand des *Orthodema-Score*) bei Entlassung um mehr als das doppelte (OR 2,76, 95% KI 1,34–5,72, p=0,006, adjustiert für Alter und Geschlecht).

Das Gesamtkollektiv wurde unter Einbeziehen des *Orthodema-Scores* in *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* aufgeteilt, je nachdem, ob ein WRF_{Crea} auftrat (angezeigt durch – vs. +) und ob bei Entlassung eine Stauung vorlag (angezeigt durch – vs. + vs. ++, siehe **Tabelle 7** und **Tabelle 18**).

Tabelle 18: Echtes WRF versus Pseudo-WRF – Surrogatparameter Orthodema

	WRF _{Crea}	Orthodema	n=442
<i>Kein WRF</i>	–	–	270
		+	
		++	
<i>Pseudo-WRF</i>	+	–	152
		+	
<i>Echtes WRF</i>	+	++	20

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlechterverteilung oder Gewicht/BMI bei Aufnahme. Patient:innen mit *Echtes WRF* wiesen mehr Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen in der Anamnese auf, AHF_{chronisch} und AHF_{de novo} lagen in den Gruppen jedoch ähnlich häufig vor. Diabetes mellitus lag bei *Echtes WRF* häufiger vor, pAVK häufiger bei *Pseudo-WRF*. Weitere Komorbiditäten, wie in **Tabelle 9** genannt, traten in den Gruppen ähnlich häufig auf. Bei *Echtes WRF* zeigten sich bei Aufnahme häufiger höhergradige Ödeme, (Ruhe)dyspnoe oder Orthopnoe lagen nicht signifikant häufiger vor als bei *Pseudo-WRF*. Die Nierenfunktionswerte waren bei Aufnahme in den Gruppen unterschiedlich hoch, wobei sich nicht zwischen *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF*, sondern zwischen *Kein WRF* und den anderen beiden Gruppen deutliche Unterschiede zeigten (siehe **Tabelle 38**).

2.1.1 Länge des Krankenhausaufenthaltes

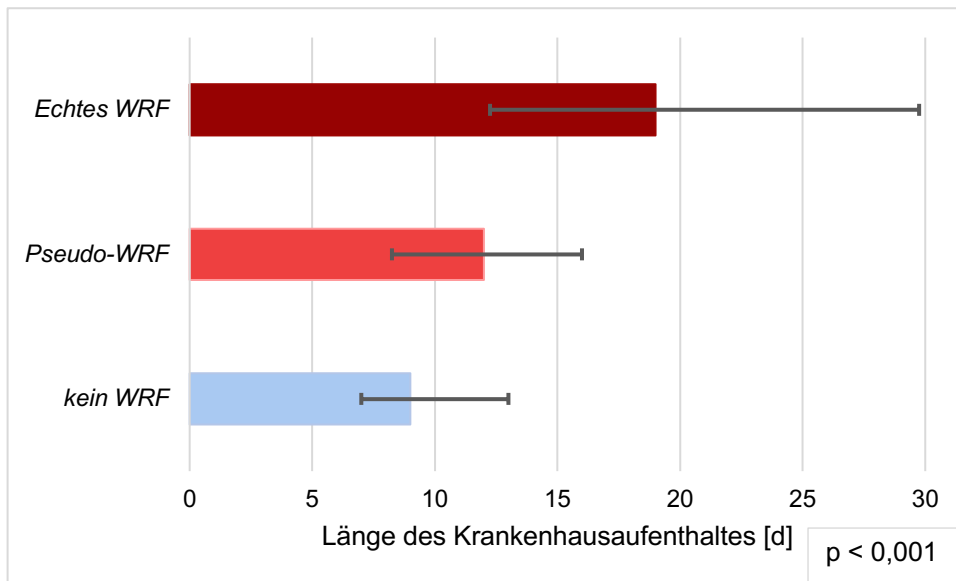


Abb. 21: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Orthodema

Die Hospitalisierungsdauer lag bei *Kein WRF* bei 9 Tagen, bei *Echtes WRF* war sie 10 Tage länger und betrug 19 Tage. Bei *Pseudo-WRF* war sie nur drei Tage länger als bei *Kein WRF* und betrug 12 Tage. *Echtes WRF* verlängerte den Krankenhausaufenthalt gegenüber *Pseudo-WRF* um 7 Tage (siehe **Abb. 21**).

2.1.2 6-Monats-Rehospitalisierung

Das Vorliegen von hochgradiger Kongestion (*Orthodema-Score ++*) bei Entlassung erhöhte das 6-Monats-Rehospitalisierungsrisiko nicht (HR 1,35, 95% KI 0,85–2,15, $p=0,204$, adjustiert für Alter und Geschlecht, $n=579$).

Bei *Echtes WRF* war die Rehospitalisierungsrate am höchsten und betrug 82,4% gegenüber 58,3% bei *Pseudo-WRF* und 51,1% bei *Kein WRF* (siehe **Abb. 22**).

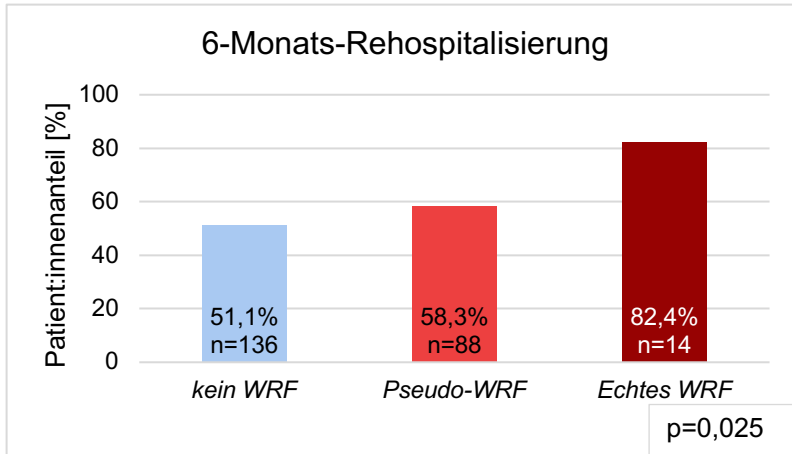


Abb. 22: 6-Monats-Rehospitalisierung bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Orthodema

Bei *Echtes WRF* war das Rehospitalisierungsrisiko fast 2,5-mal höher als bei *Kein WRF*, bei *Pseudo-WRF* war das Risiko nicht erhöht (siehe **Tabelle 19**).

Tabelle 19: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Rehospitalisierung – Surrogatparameter Orthodema

	HR (95% KI)	p-Wert	n=434
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	266
<i>Pseudo-WRF</i>	1,28 (0,97; 1,67)	0,077	151
<i>Echtes WRF</i>	2,48 (1,42; 4,32)	0,001	17

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

2.1.3 6-Monats-Mortalität

Studienteilnehmende mit hochgradiger Kongestion (*Orthodema-Score ++*) bei Entlassung hatten ein signifikant höheres Sterberisiko: HR 2,45, 95% KI 1,27–4,72, p=0,008 (Cox-Regression, hochgradige Kongestion vs. keine/ milde Kongestion, adjustiert für Alter und Geschlecht).

Bei *Echtes WRF* lag die Mortalitätsrate bei 35,0%, 20% höher als bei *Pseudo-WRF* und 24% höher als bei *Kein WRF* (siehe **Abb. 23**).

Ergebnisse

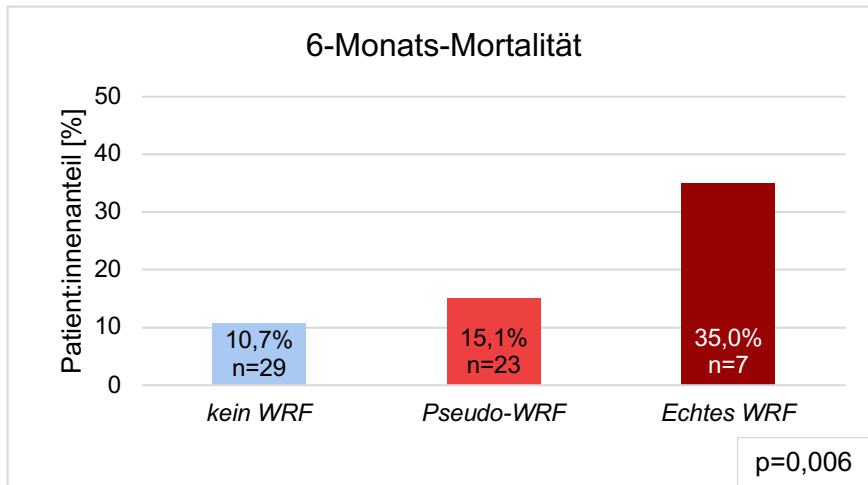


Abb. 23: 6-Monats-Mortalitätsrate bei *Echtes WRF* vs. *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Orthodema

Die Überlebenskurven für *Kein WRF* und *Pseudo-WRF* verliefen ähnlich, bei *Echtes WRF* dagegen fiel die Kurve vor allem im ersten Monat nach Entlassung steil ab (siehe **Abb. 24**).

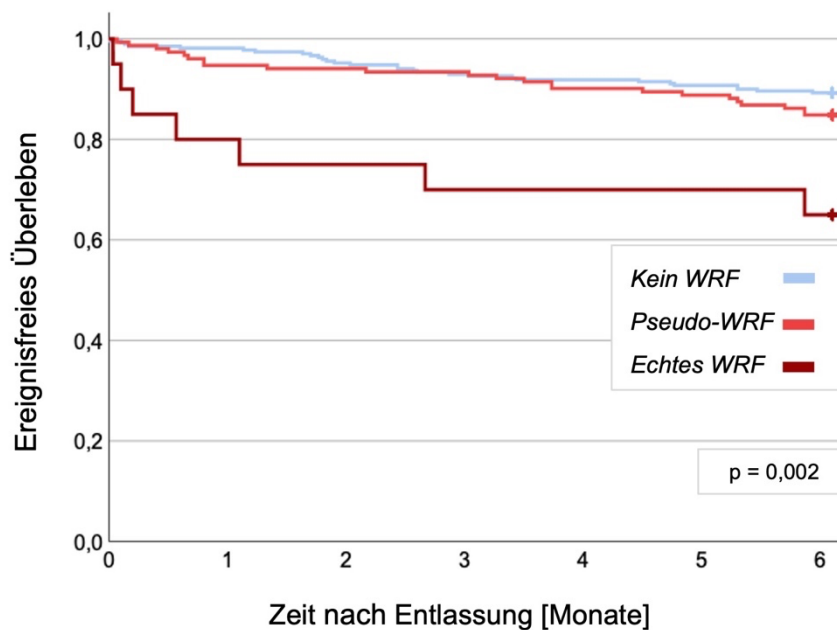


Abb. 24: 6-Monats-Überleben bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Orthodema

Das 6-Monats-Mortalitätsrisiko war bei *Echtes WRF* 4,4-mal höher als bei *Kein WRF*, für *Pseudo-WRF* konnte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 20**).

Tabelle 20: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Mortalität – Surrogatparameter Orthodema

	HR (95% KI)	p-Wert	n=442
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	270
<i>Pseudo-WRF</i>	1,38 (0,80; 2,39)	0,251	152
<i>Echtes WRF</i>	4,41 (1,92; 10,15)	<0,001	20

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

2.2 NT-proBNP-Reduktion

Bei 97% (n=587) der Studienteilnehmenden wurde bei Aufnahme, bei 74% (n=445) auch bei Entlassung das NT-proBNP bestimmt. Bei diesen 445 Patient:innen ließ sich ermitteln, ob eine Abnahme des NT-proBNP erreicht werden konnte. 52,6% zeigten eine Reduktion um $\geq 30\%$, bei 47,4% konnte diese Reduktion nicht erzielt werden.

Bei Patient:innen mit einem WRF_{Crea} kam es tendenziell seltener zu einer Abnahme des NT-proBNP (47,5% vs. 56,0%, $p=0,082$). Die Wahrscheinlichkeit, bei Entlassung eine NT-proBNP-Reduktion zu erreichen, war hier nicht geringer (OR 0,73; 95% KI 0,50–1,08; $p=0,110$, adjustiert für Alter und Geschlecht).

Die Patient:innen wurden je nach Auftreten von WRF_{Crea} und NT-proBNP-Reduktion in die Gruppen *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* aufgeteilt (siehe **Tabelle 21**).

Tabelle 21: *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

	WRF_{Crea}	NT-proBNP-Reduktion	n=445
<i>Kein WRF</i>	–	–	268
		+	
<i>Pseudo-WRF</i>	+	+	84
<i>Echtes WRF</i>	+	–	93

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, Gewicht/BMI, Stauungszeichen oder Herzinsuffizienz-Anamnese bei Aufnahme. Beim Vergleich der Komorbiditäten zeigten sich wenige Unterschiede, nur KHK und pAVK lagen bei *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* deutlich häufiger vor als bei *Kein WRF*. Arterielle Hypertonie und CKD lagen bei *Echtes WRF* häufiger vor als bei *Pseudo-WRF* und bei *Pseudo-WRF* häufiger als bei *Kein WRF*.

Bei *Pseudo-WRF* wurden deutlich höhere NT-proBNP-Werte bei Aufnahme gemessen als bei *Kein WRF* und *Echtes WRF*. Bei Entlassung zeigten *Kein WRF* und *Pseudo-WRF* ähnlich hohe Werte, die gegenüber dem Aufnahmewert deutlich rückläufig waren. Bei

Ergebnisse

Echtes WRF kam es dagegen zu einem Anstieg des NT-proBNP (siehe **Tabelle 22** und **Tabelle 39**).

Tabelle 22: NT-proBNP-Werte zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP

	<i>Kein WRF</i>	<i>Pseudo-WRF</i>	<i>Echtes WRF</i>	p-Wert
NT-proBNP bei Aufnahme [pg/ml], Median (Q1; Q3)	4145 (2116; 8493)	6619 (3002; 13.923)	3527 (1678; 8815)	0,002
NT-proBNP bei Entlassung [pg/ml], Median (Q1; Q3)	2588 (1072; 5311)	2715 (1063; 5049)	5116 (2039; 10.790)	0,003

2.2.1 Länge des Krankenhausaufenthaltes

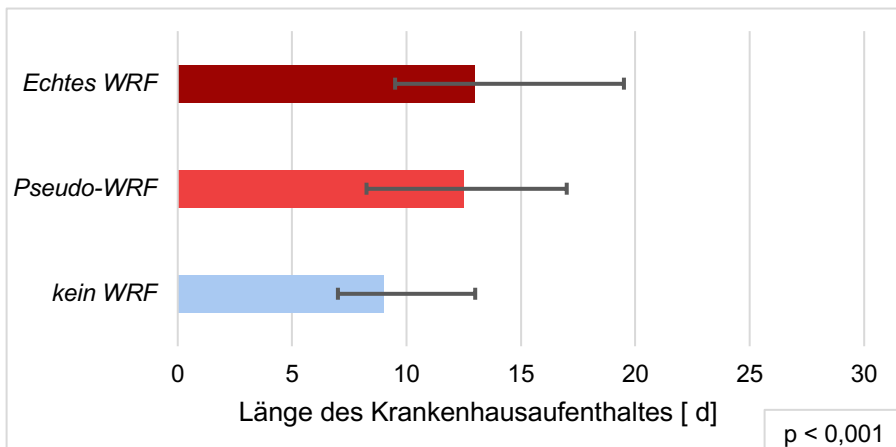


Abb. 25: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

Die Hospitalisierungsdauer betrug bei *Kein WRF* 9 Tage, bei *Echtes WRF* betrug sie 13 Tage und war damit nicht länger als bei *Pseudo-WRF* (12,5 Tage) (siehe **Abb. 25**).

2.2.2 6-Monats-Rehospitalisierung

Bei ausbleibender NT-proBNP-Reduktion war das Rehospitalisierungsrisiko erhöht: HR 1,35, 95% KI 1,04–1,75; $p=0,024$ (Cox-Regression, adjustiert für Alter und Geschlecht).

Die Rehospitalisierungsrate war bei *Echtes WRF* (60,2%, $n=50$) und *Pseudo-WRF* (59,5%, $n=50$) gegenüber *Kein WRF* (48,9%, $n=128$) um jeweils circa 10% erhöht ($p=0,083$).

Das Rehospitalisierungsrisiko innerhalb sechs Monaten nach Entlassung war bei *Echtes WRF* fast 60% höher als bei *Kein WRF*, bei *Pseudo-WRF* war das Risiko nicht erhöht (siehe **Tabelle 23**).

Tabelle 23: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Rehospitalisierung – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

	HR (95% KI)	p-Wert	n=429
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	262
<i>Pseudo-WRF</i>	1,28 (0,92; 1,78)	0,140	84
<i>Echtes WRF</i>	1,58 (1,14; 2,20)	0,006	83

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

2.2.3 6-Monats-Mortalität

Das 6-Monats-Sterberisiko war bei ausbleibender NT-proBNP-Reduktion verdoppelt: HR 2,06; 95% KI 1,24 – 3,41; p=0,005 (Cox-Regression, adjustiert für Alter und Geschlecht). Bei *Echtes WRF* war die Mortalitätsrate deutlich höher als bei *Pseudo-WRF* und *Kein WRF* (siehe **Abb. 26**).

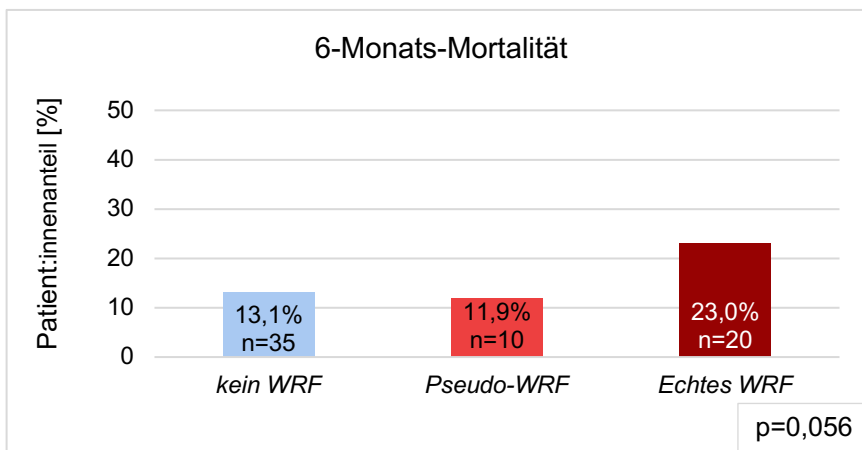


Abb. 26: 6-Monats-Mortalität bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

In **Abb. 27** spiegeln sich diese Befunde wider: Bei *Echtes WRF* zeigte sich ein deutlich geringeres kumulatives Überleben als bei allen anderen Studienteilnehmenden. Bei *Pseudo-WRF* und *Kein WRF* zeigte sich dagegen ein ähnlicher Verlauf der Überlebenskurven.

Ergebnisse

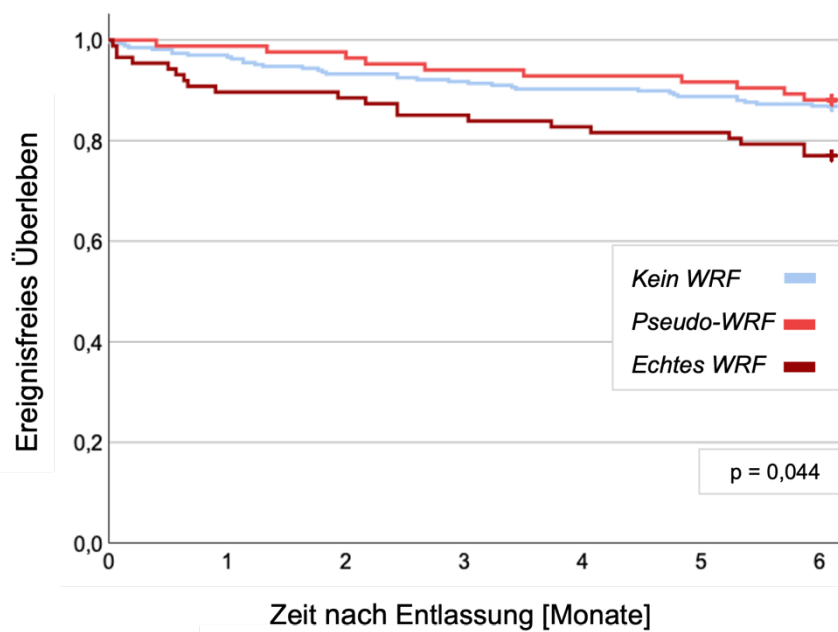


Abb. 27: 6-Monats-Überleben bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

Echtes WRF erhöhte das 6-Monats-Mortalitätsrisiko um fast 80%, *Pseudo-WRF* wies *Kein WRF* gegenüber kein erhöhtes Risiko auf (siehe **Tabelle 24**).

Tabelle 24: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Mortalität – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

	HR (95% KI)	p-Wert	n=438
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	267
<i>Pseudo-WRF</i>	0,87 (0,43; 1,76)	0,705	84
<i>Echtes WRF</i>	1,78 (1,02; 3,09)	0,041	87

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

2.3 Hämokonzentration

Bei 54,8% der Patient:innen im Studienkollektiv kam es zur Hämokonzentration (Definition siehe **3.3**).

In der WRF_{Crea} -Gruppe zeigten 51,5% eine Hämokonzentration, in der Gruppe ohne WRF_{Crea} 56,8% ($p=0,208$). Ein WRF_{Crea} senkte die Wahrscheinlichkeit einer Hämokonzentration bei Entlassung nicht (OR 0,79, 95% KI 0,57–1,10, $p=0,165$).

Die Patient:innen wurden je nach Vorliegen von WRF_{Crea} und Hämokonzentration in die Gruppen *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* aufgeteilt. (siehe **Tabelle 25**).

Tabelle 25: *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Hämokonzentration

	WRF _{Crea}	Hämokonzentration	n=604
<i>Kein WRF</i>	–	– +	373
<i>Pseudo-WRF</i>	+	+	119
<i>Echtes WRF</i>	+	–	112

Die Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder Herzinsuffizienzanamnese bei Aufnahme. KHK und CKD lagen bei *Echtes WRF* und *Pseudo-WRF* deutlich häufiger vor als bei *Kein WRF*, pAVK lag bei *Echtes WRF* deutlich häufiger vor als bei *Kein WRF* und *Pseudo-WRF*. Die Nierenwerte waren bei *Echtes WRF* und *Pseudo-WRF* bei Aufnahme schlechter als bei *Kein WRF* (siehe **Tabelle 40**).

2.3.1 Länge des Krankenhausaufenthaltes

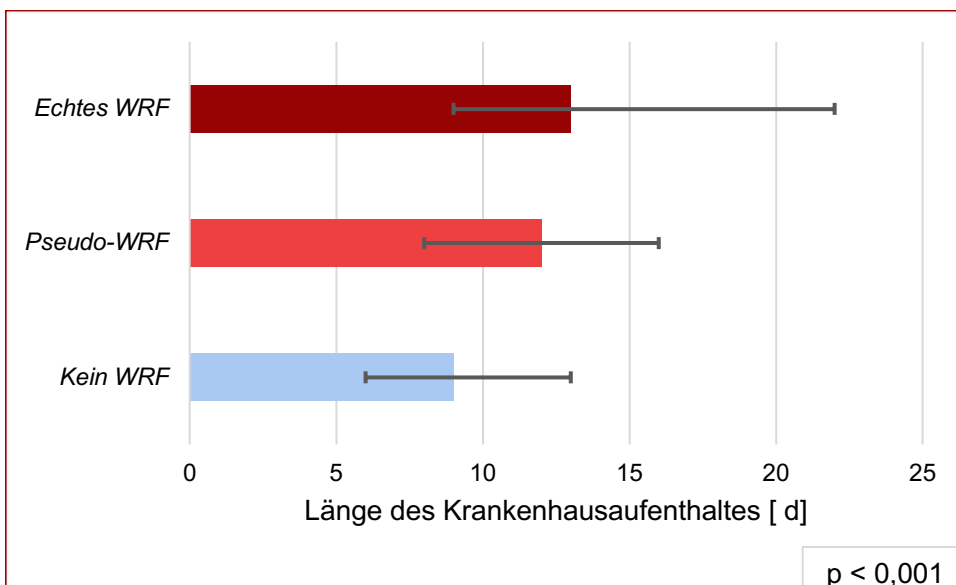


Abb. 28: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Hämokonzentration

Die Hospitalisierungsdauer betrug bei *Kein WRF* 9 Tage, bei *Echtes WRF* betrug sie 13 Tage und war damit nicht signifikant länger als bei *Pseudo-WRF* (12 Tage) (siehe **Abb. 28**).

2.3.2 6-Monats-Rehospitalisierung

Das Ausbleiben einer Hämokonzentration erhöhte das Rehospitalisierungsrisiko nicht: HR 1,10, 95% KI 0,88–1,37, $p=0,415$ (Cox-Regression, adjustiert für Alter und Geschlecht).

Ergebnisse

Bei *Echtes WRF* betrug die Rehospitalisierungsrate 60,4% (n=61), bei *Pseudo-WRF* 59,6% (n=68) und bei *Kein WRF* 50,3% (n=183), p=0,076.

Echtes WRF erhöhte das Rehospitalisierungsrisiko um über 40%, bei *Pseudo-WRF* war das Risiko gegenüber *Kein WRF* nicht erhöht (siehe **Tabelle 26**).

Tabelle 26: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Rehospitalisierung – Surrogatparameter Hämokonzentration

	HR (95% KI)	p-Wert	n=579
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	364
<i>Pseudo-WRF</i>	1,25 (0,95;1,66)	0,116	114
<i>Echtes WRF</i>	1,44 (1,07; 1,92)	0,015	101

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

2.3.3 6-Monats-Mortalität

Bei ausbleibender Hämokonzentration war das 6-Monats-Mortalitätsrisiko nicht erhöht, HR 1,32, 95% KI 0,88–1,99, p=0,183 (Cox-Regression, adjustiert für Alter und Geschlecht).

13,6% der *Kein WRF*-Patient:innen verstarben innerhalb der ersten sechs Monate, 16,4% bei *Pseudo-WRF* und 21,0% bei *Echtes WRF* (siehe **Abb. 29**).

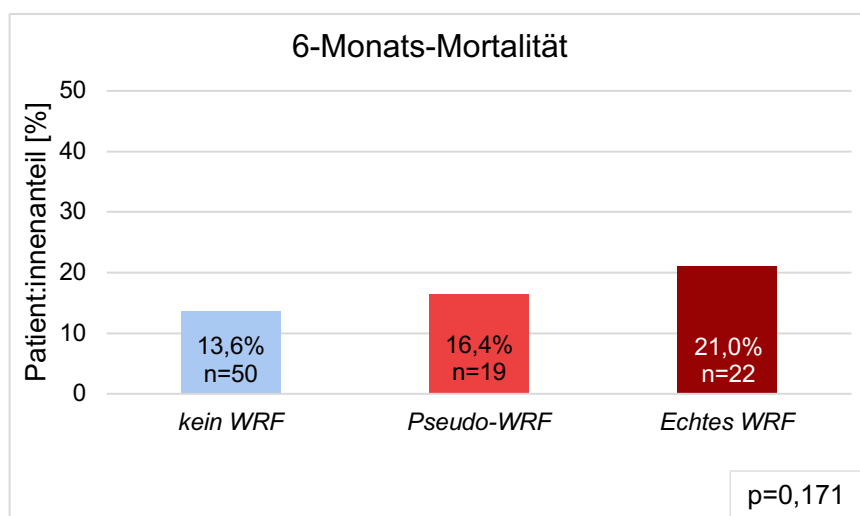


Abb. 29: 6-Monats-Mortalität bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Hämokonzentration

Es zeigten sich ähnliche Verläufe der Überlebenskurven bei allen drei Gruppen (siehe **Abb. 30**).

Ergebnisse

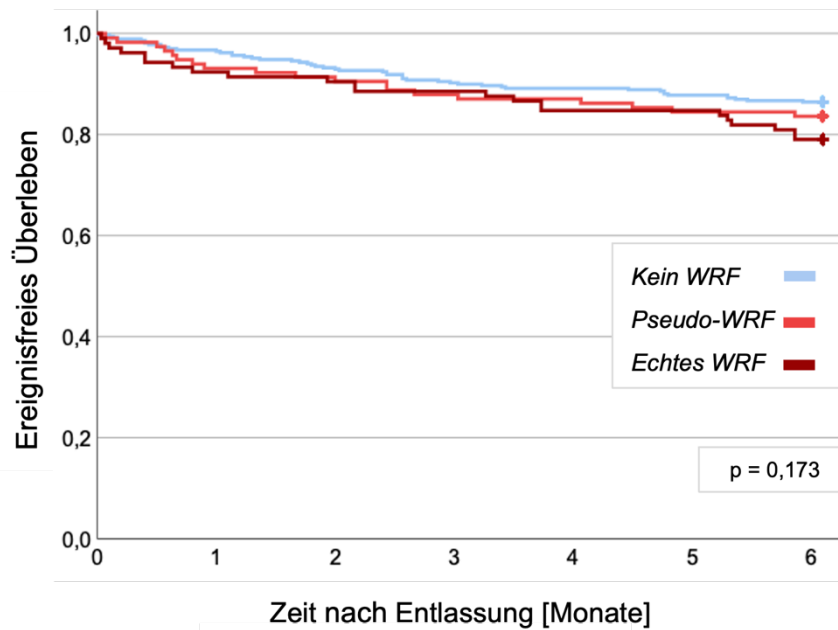


Abb. 30: 6-Monats-Überleben bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* – Surrogatparameter Hämokonzentration

Weder bei *Echtes WRF* noch bei *Pseudo-WRF* konnte ein höheres Mortalitätsrisiko gegenüber *Kein WRF* nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 27**).

Tabelle 27: Einfluss von *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF* auf die 6-Monats-Mortalität – Surrogatparameter Hämokonzentration

	HR (95% KI)	p-Wert	n=590
<i>Kein WRF</i>	Referenz	Referenz	364
<i>Pseudo-WRF</i>	1,18 (0,70; 2,01)	0,534	116
<i>Echtes WRF</i>	1,55 (0,94; 2,57)	0,086	105

Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

Diskussion

1. Vergleich mit anderen AHF-Studienkollektiven

1.1 Baseline Charakteristika

Alter und Geschlecht

Die Patient:innen des AHF-Registers waren deutlich älter als in vielen Acute-Heart-Failure Studien [87, 134]. Diese Studien untersuchen oft den Einsatz bestimmter Medikamente oder anderer therapeutischer Ansätze und werden anhand von Patient:innen mit weniger Komorbiditäten und Risikofaktoren durchgeführt. Große Registerstudien dagegen zeigen, dass das durchschnittliche Alter von Herzinsuffizienz-Studienpatient:innen zwischen 73 und 77 Jahren liegt [83, 135, 136]. Das Altersspektrum für die erste Hospitalisierung aufgrund akuter Herzinsuffizienz liegt dabei bei 70-75 Jahren [44]. Patient:innen der ADHERE-Studie, der bis heute größten AHF-Register-Studie mit über 100.000 Patient:innen in den USA, waren in Median 75 Jahre alt [137]. In diesen Bereich fällt auch der Altersmedian des hier ausgewerteten Studienkollektivs; mit 76 Jahren lag er nah an dem Alter, in dem die Diagnose einer Herzinsuffizienz in Deutschland zum ersten Mal gestellt wird [4].

Ähnliches gilt für das Geschlecht der Patient:innen. Teilnehmer:innen großer RCTs sind häufiger männlich, Frauen sind oft unterrepräsentiert. In Registerstudien dagegen zeigen sich ausgeglichene Geschlechterverhältnisse. Der Anteil von Männern lag in der EHFS-II-Studie bei 61%, in der EHFS-I-Studie bei 53%, in der ADHERE-Studie sogar nur bei 48% [29, 137]. Im AHF-Register betrug der Männeranteil 60% und lag damit ähnlich hoch wie in großen europäischen Registerstudien.

Komorbiditäten

Die häufigsten Komorbiditäten der Patient:innen des AHF-Registers waren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, KHK, Diabetes mellitus und CKD (Aufzählung nach Häufigkeit). Diese Daten decken sich mit denen großer AHF-Studien [138-140]. Zu beachten sind hierbei große Schwankungen in der Prävalenz einer CKD: Diese schwankt zwischen 17% und 40%, im AHF-Register betrug sie 41%. Dies könnte zum einen in den Unterschieden im Alter der Patient:innen, zum anderen aber durch die Variabilität der Definition einer CKD begründet sein. Studien benennen verschiedene GFR-Cut-Off-Werte und Messzeitpunkte. Die vergleichsweise hohe Prävalenz im AHF-Registers könnte also im hohen medianen Patient:innenalter und in der Definition der CKD begründet sein. Sowohl die anamnestische Angabe der Patient:innen gegenüber dem

Studienteam, Arztbriefe, hausärztliche Informationen und die Messung der Nierenfunktionswerte bei Aufnahme wurden zur Definition einer CKD herangezogen [17, 29].

Die LVEF im AHF-Register betrug bei Aufnahme 51% (31; 58). In den meisten der hier zitierten Studien lag die LVEF deutlich niedriger bei 30–40% (siehe **Tabelle 28**). Dies hängt wahrscheinlich mit dem höheren Durchschnittsalter im AHF-Register zusammen, da im Alter der Anteil einer HFrEF ab- und einer HFpEF zunimmt [141].

1.2 Verlauf der Nierenfunktion

Das Kreatinin im AHF-Register betrug bei Aufnahme im Mittel 1,5 (0,7)mg/dl. Höhere Kreatininwerte korrelierten nicht mit höherem Patient:innenalter. Die eGFR bei Aufnahme lag im Mittel bei 50 (21)ml/min/1,73 m². Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmendem Patientenalter und Abnahme der eGFR. In anderen AHF-Studien wurden ähnliche Werte wie im AHF-Register gemessen: Kreatininwerte lagen zwischen 1,2-2,0mg/dl und eGFR-Werte zwischen 60-43 ml/min/1,73 m² [17, 142]. Im AHF-Register hatten Patient:innen, die ein WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} im stationären Aufenthalt entwickelten, bei Entlassung höhere Kreatininwerte bzw. niedrigere eGFR-Werte als bei Aufnahme; und auch im 6-Monats-*Follow-up* zeigten die Nierenfunktionswerte im Vergleich zum Entlasswert zwar eine tendenzielle Verbesserung, das Niveau des Aufnahmewertes konnte jedoch nicht mehr erreicht werden.

Tabelle 28: Vergleich der Patient:innen des AHF-Registers mit anderen AHF-Studien, angelehnt an Yamada et al.

Autor:in, Jahr	AHF-Register Würzburg	Verdiani, 2011 [88]	Martins, 2018 [143]	Metra, 2012 [114]	Adams, 2005 [139]	Salah, 2015 [144]	Wattad, 2015 [145]	Wettersten, 2019 [146]
Patient:innen, n	608	394	618	594	105388	1232	762	814
Alter, Jahre	76	78	79	69	72	74	77	69
Männer (%)	60	68	42	74	48	60	50	63
LVEF bei Aufnahme (%)	51	40	43	33	34	N/A	N/A	N/A
Medizinische Vorgeschichte (%)								
Diabetes mellitus	43	33	36	35	44	32	45	44
Hypertonie	84	58	61	53	73	50	88	80
CKD	41	24	23	35	30	N/A	N/A	26
KHK	45	N/A	21	56	57	49	66	47
Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme								
sCr [mg/dl]	1,5	1,5	1,4	1,6	1,8	1,5	1,3	1,2
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	50	54	N/A	42	N/A	56	51	60
Vormedikation (%)								
ACE-Inhibitoren/ARB	65	55	65	76	41	66	71	31
Betablocker	73	28	32	60	48	57	66	72
Diuretika	81	72	67	99	70	95	N/A	71

Werte angegeben als Mittelwerte, Median oder Prozentzahl und Häufigkeit. N/A: Daten nicht verfügbar.
Nach [142]

1.3 Inzidenz WRF

Ein WRF trat in der AHF-Register-Population bei 38% (WRF_{Crea}) bzw. 41% (WRF_{GFR}) auf.

In einer großen Metaanalyse von 2014, in der die Daten von über 40.000 HF-Patient:innen ausgewertet wurden, trat ein WRF in 23% der Fälle bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz auf. Dieser Unterschied in der Inzidenz könnte zum einen durch die Heterogenität der Studienpopulationen – oft sind die Patient:innen in anderen Studien jünger und weisen weniger Komorbiditäten auf – zum anderen in der Definition eines WRF begründet sein (siehe auch 4.2) [16, 17, 147].

2. Risikofaktoren für WRF

Als Prädiktoren für ein intrahospitales WRF gelten ein höheres Lebensalter und Komorbiditäten wie CKD, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder KHK [17]. In einer Analyse von Patient:innen des ESCAPE-Trials waren Aufnahme- und Entlass-eGFR, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, nicht aber eine CKD bei Aufnahme Prädiktoren eines WRF. Cowie et al. benannten ein hohes Aufnahme-Kreatinin sowie das Vorliegen eines Lungenödems bei Aufnahme als Risikofaktoren für ein WRF [85, 148].

Im AHF-Register traten als Prädiktoren eines WRF_{Crea} höheres Lebensalter, KHK, CKD, Kreatinin, eGFR, BUN und $\text{BUN/Crea} > \text{Median}$, jeweils bei Aufnahme gemessen, auf. Im multivariablen Modell zeigten nur KHK und $\text{BUN/Crea} > \text{Median}$ bei Aufnahme signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines WRF_{Crea} . Als Risikofaktoren für das Auftreten eines WRF_{GFR} wurden höheres Lebensalter, das Vorliegen von CKD, KHK, sowie die Höhe der eGFR bei Aufnahme¹ ermittelt. Diese Ergebnisse ähneln den Daten vieler AHF-Studien [138, 139].

Damman et al. ermittelten in einer Metaanalyse mit über 45.000 Patient:innen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Aufnahme der wichtigste Risikofaktor für ein WRF war; auch im AHF-Register führte eine CKD zu einem mindestens 42% höheren Risiko für ein WRF [17].

3. Prognose

3.1 Hospitalisierungsdauer

Große europäische AHF-Registerstudien berichten von einer Hospitalisierungsdauer von 6-11 Tagen, in der EHFS-I-Studie verbrachten die Patient:innen im Median 11, in

¹ eGFR bei Aufnahme: nur im multivariablen Modell signifikanter Einfluss

der EHFS-II-Studie 9 Tage im Krankenhaus. In amerikanischen Registerstudien lag die Hospitalisierungsdauer bei ca. vier Tagen [29]. Im AHF-Register betrug die Hospitalisierungsdauer im Median 10 (7;14) Tage, was sich mit den Ergebnissen der AHF-Studien aus dem europäischen Raum deckt.

Das Auftreten eines WRF gilt als wichtiger Risikofaktor für eine längere Hospitalisierungsdauer. So berichteten Cowie et al. von einer Verlängerung um zwei Tage (11 vs. 9 Tage, $p=0,006$), Belziti et al. um 5 Tage (9 vs. 4 Tage), Metra et al. um sogar 7 Tage (17 vs. 10 Tage) und Kang et al. um 11 Tage (19 vs. 8 Tage) [16, 85, 147, 149]. Konsistent mit diesen Vorberichten zeigten die AHF-Register-Patient:innen mit WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} eine um drei Tage verlängerte Hospitalisierungsdauer. Somit bestätigte sich, dass WRF_{Crea} und WRF_{GFR} potente Risikofaktoren für eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes sind. Daneben zeigte die Höhe des Kreatinins bei Aufnahme einen signifikanten Einfluss.

3.2 Intrahospitale Mortalität

Die intrahospitale Mortalität lag in Studien meist zwischen 3-11%, wobei Studien, die besonders kranke Patient:innen mit schweren Verläufen einschlossen, auch höhere intrahospitale Sterberaten beschrieben [29]. Bei kritisch kranken Patient:innen, die auf einer Intensivstation betreut werden mussten, wurden Mortalitätsraten von bis zu 28% genannt, bei Patient:innen mit initialem kardiogenen Schock lag die Sterberate bei über 40% [29, 42, 150]. Die ALARM-HF-Studie verzeichnete eine hohe Mortalitätsrate von 12%, da sie, anders als die meisten AHF-Studien, Patient:innen mit kardiogenem Schock einschloss, die eine sehr schlechte Überlebensprognose aufwiesen [29, 150]. Im AHF-Register betrug die intrahospitale Mortalitätsrate 2%. Sie liegt damit im Vergleich zu anderen AHF-Studien auf einem niedrigen Niveau.

Im KoreanAHF-Register wurde untersucht, ob ein WRF_{Crea} zu einer höheren Sterberate oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz während der Hospitalisierungsperiode (*adverse intrahospital endpoints*) führt. Die Endpunkte traten bei Patient:innen ohne WRF_{Crea} bei 1%, bei Studienteilnehmenden mit WRF_{Crea} bei 8,6% auf ($p < 0,001$). In einer multivariaten Analyse zeigte sich ein WRF_{Crea} als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten intrahospitalen Mortalität [149]. Wettersten et al. zeigten ebenfalls, dass das Auftreten eines WRF das Risiko der intrahospitalen Sterblichkeit deutlich erhöht, und auch im ALARM- und OPTIMIZE-Trial wiesen Patient:innen mit einer renalen Dysfunktion oder einem WRF eine erhöhte intrahospitale Mortalität auf [43, 146, 150]. Auch im AHF-Register zeigte das Auftreten eines WRF_{Crea} einen signifikanten Einfluss auf die intrahospitale Sterberate, sie war um das mehr als dreifache erhöht (OR 3,78 (1,16; 12,32),

$p=0,027$). WRF_{GFR} zeigte keinen signifikanten Effekt. Daneben stieg mit zunehmendem Lebensalter das Risiko, während der Hospitalisierung zu versterben.

3.3 6-Monats-Rehospitalisierung

Die Rehospitalisierungsrate bei AHF-Patient:innen ist sehr hoch: Sie liegt in den ersten ein bis drei Monaten zwischen 22-30%, nach sechs Monaten bei bis zu 64%; und innerhalb eines Jahres kann sie sich auf 22% (ESC-HF-long-term-Studie) bis 66% (ADHERE-Studie) belaufen. Dabei sind nur knapp die Hälfte der Rehospitalisierungen kardial bedingt [29, 59, 151, 152]. Im AHF-Register mussten 53,9% der Patient:innen innerhalb der ersten sechs Monate mindestens einmal erneut stationär aufgenommen werden. Laut dem nationalen Versorgungsreport 2013/2014 wurden 2010 57% der Patient:innen mit Herzinsuffizienz mindestens einmal stationär im Krankenhaus behandelt, verglichen mit 17,4% in der Vergleichsgruppe ohne Herzinsuffizienz. Als Hauptdiagnosen für die Hospitalisierung wurden Herzinsuffizienz (11,6%), andere kardiale Ursachen wie ein Herzinfarkt oder Rhythmusstörungen, Pneumonie und Diabetes mellitus genannt [4].

WRF_{Crea} führte im AHF-Register zu einem 33% höheren 6-Monats-Rehospitalisierungsrisiko, WRF_{GFR} hatte keinen Einfluss. Daneben präsentierten sich Kreatinin, eGFR und BUN, jeweils bei Aufnahme und Entlassung, sowie das Vorliegen einer CKD oder KHK als Prädiktoren für eine höhere Rehospitalisierungsrate.

In multivariablen Analysen mit WRF_{Crea} bzw. WRF_{GFR} waren nur KHK, CKD und Kreatinin und eGFR bei Aufnahme sowie eGFR bei Entlassung als Einflussfaktoren. Insgesamt zeigte sich also nur ein schwacher Effekt von WRF auf die Rehospitalisierung.

In einer Analyse von Kociol et al., die über 20.000 Patient:innen umfasste, konnte kein Einfluss eines WRF auf die Rehospitalisierungsrate innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung gezeigt werden; ein Ergebnis, das eine Auswertung von Verdiani bestätigt [83, 88].

3.4 6-Monats-Mortalität

Studien berichten von Mortalitätsraten in den ersten drei Monaten nach Entlassung von 7-11%, nach einem Jahr zwischen 27% bis 43% [42]. In der ESC-HF-long-term-Studie lag die 3-Monats-Mortalitätsrate bei 24%, in der ADHERE-Studie bei 36% [29, 153]. Salah et. al berichten von einer 6-Monats-Sterberate von 15%, die Autor:innen des ESCAPE-Trial von 19% [152, 154]. Dabei war die Haupttodesursache oft nicht die Herzinsuffizienz. Daten aus dem EVEREST-Trial zeigten, dass nur 41% der Todesfälle kardial bedingt waren, bei 26% war plötzlicher Herztod, bei 3% ein Myokardinfarkt, bei 2% ein

Schlaganfall und bei 13% eine nicht kardiale Genese Haupttodesursache [151]. Im AHF-Register verstarben innerhalb der ersten sechs Monate nach Entlassung 15,4% der Patient:innen.

Zwar waren WRF_{Crea} und WRF_{GFR} mit einer leicht erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, sie stellten aber keine Risikofaktoren für eine erhöhte 6-Monatssterblichkeit dar.

In trivariablen Modellen hatten nur Kreatinin, eGFR, BUN und BUN/Crea-Ratio, jeweils bei Aufnahme und Entlassung, Einfluss auf die Mortalität.

In multivariablen Modellen mit WRF_{Crea} oder WRF_{GFR} zeigten sich Kreatinin bei Aufnahme und Entlassung sowie BUN bei Aufnahme als stärkste Risikofaktoren für eine höhere 6-Monatssterblichkeit.

Obwohl in vielen Studien von einem signifikanten Einfluss von WRF auf die Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate berichtet wird, gibt es auch Studien, in denen sich dieser Effekt nicht zeigte, wie in Auswertungen von Nohria und Brisco. Cowie et al. zeigten, dass ein WRF, wenn Patient:innen, die zusätzlich noch andere schwere intrahospitale Komplikationen erlitten, ausgeschlossen wurden, keinen Einfluss auf die Prognose hatte [17, 83, 85, 97, 155].

Die Vergleichbarkeit des Einflusses eines WRF auf das Patient:innenüberleben wird durch die verschiedenen Definitionen der Endpunkte und unterschiedliche Beobachtungszeiträume eingeschränkt. So berichteten Yamada et al. von Zeitspannen zwischen 60 und 450 Tagen und es wurden die sogenannte kardiovaskuläre oder Herzinsuffizienzbedingte Mortalität bzw. Rehospitalisierung oder Mortalität bzw. Rehospitalisierung jeder Ursache untersucht. In manchen Studien wurden auch kombinierte Endpunkte aus Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate ermittelt [134, 142].

4. Klinische Relevanz des Konzepts WRF

4.1 Intrahospitale Veränderung der Nierenfunktion vs. Nierenfunktion bei Aufnahme und Entlassung

Verschiedene Studien berichten, dass nicht intrahospitale Veränderungen, sondern die Nierenfunktion bei Aufnahme und Entlassung im Hinblick auf die Prognose eine wichtige Rolle spiele. So zeigten Nunez et al., dass bei Vorliegen einer CKD schon geringe Veränderungen der Nierenwerte während des Krankenhausaufenthaltes zu einer erhöhten Mortalitätsrate führten. Bei initial normaler Nierenfunktion wurde die Prognose erst durch eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter (Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 1\text{mg/dl}$) negativ beeinflusst [156]. Testani et al. zeigten, dass ein WRF, adjustiert für die Nierenfunktion bei Entlassung, die prognostische Wirkung verlor [157]. In einer

post-hoc Analyse des ESCAPE-Trial war ein WRF weder in der Definition als Anstieg des sCr um $\geq 0,3$ mg/dl noch als Abfall der eGFR um $\geq 25\%$ mit einer erhöhten 6-Monats-Mortalitäts- bzw. Rehospitalisierungsrate assoziiert. Stattdessen zeigten Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), sowohl bei Aufnahme, als auch bei Entlassung, eine signifikant schlechtere Prognose [148].

Auswertungen der DOSE-Studie deuteten sogar darauf hin, dass nicht eine akute Verschlechterung, sondern Verbesserung der Nierenfunktionswerte mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich Mortalität und Rehospitalisierung assoziiert ist. Das Auftreten eines WRF (Anstieg des sCr um $> 0,3$ mg/dl innerhalb der ersten 72 Stunden) war mit einer niedrigeren, ein *Improvement of Renal Function, IRF* (Abfall des sCr um $> 0,3$ mg/dl innerhalb der ersten 72 Stunden) mit einer höheren Sterbe- und Rehospitalisierungsrate assoziiert. Die Autor:innen relativierten diese Ergebnisse: So sei die Anzahl der Patient:innen mit einem *IRF* zu gering und zudem folge ein solches *IRF* oft auf eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion vor dem Krankenhausaufenthalt. Dennoch kamen sie zu dem Fazit, dass akute, geringfügige Veränderungen der Nierenfunktion, vor allem unter effektiver Therapie, zu tolerieren seien und nicht unmittelbar zu einem schlechteren Outcome führten [155].

Beldhuis et al. ermittelten Muster des intrahospitalen Verlaufs des Kreatinins und untersuchten ihren Einfluss auf verschiedene Endpunkte. Sie bestimmten acht Hauptmuster, von denen (1) ein intrahospitaler Anstieg, gefolgt von einem Abfall, (2) ein kontinuierlicher intrahospitaler Anstieg; und (3) ein Abfall, gefolgt von einem Anstieg, am häufigsten auftraten. Dabei ähnelten sich die Charakteristika der Gruppen sehr und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rehospitalisierungs- oder Sterberate. Die Autor:innen zogen aus ihren Ergebnissen das Fazit, dass der Einfluss intrahospitaler Veränderungen der Nierenfunktion auf die Langzeitprognose von AHF-Patient:innen kritisch hinterfragt werden müsste [158].

Die Daten aus dem AHF-Register Würzburg zeigen, dass das Auftreten eines WRF zwar mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein kann, die Höhe der Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme oder Entlassung hatte jedoch in Cox-Regressionsmodellen einen stärkeren Einfluss auf Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko.

4.2 Heterogene Konzepte und Definitionen

In AHF-Studien werden verschiedene Definitionen angewandt, um eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zu beschreiben: Sie unterscheiden sich im Namen (Worsening Renal Function oder Acute Kidney Injury), in den untersuchten Biomarkern (Serum-Kreatinin, eGFR, BUN, Cystatin C), in der Höhe des Anstiegs bzw. der Abnahme

und im Zeitraum (innerhalb 48 Stunden, innerhalb sieben Tagen, zu jedem Zeitpunkt der Hospitalisierung, als Differenz von Aufnahme zu Entlassung) [85, 97, 134, 155, 159]. So definierten Kociol et. al. in einer Analyse von 30.063 Patient:innen aus dem OPTIMIZE-HF Register ein Worsening Renal Function als Differenz des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl zwischen Aufnahme und Entlassung: Patient:innen, die während der Hospitalisierung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion erlitten, zum Zeitpunkt der Entlassung aber eine wieder verbesserte Nierenfunktion zeigten, wurden nicht erfasst. Dagegen wurde bei Nhat et al. nur dann die Definition eines WRF erfüllt, wenn es innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auftrat [83, 160]. Auch striktere Definitionskriterien eines WRF können die Rate an Patient:innen reduzieren, bei denen ein WRF bestimmt wird [16, 147].

Die Gleichsetzung der Begriffe WRF und AKI, so Damman, sei kritisch zu bewerten. Diese könnten zwar miteinander interagieren und würden durch dieselben Biomarker definiert, seien aber zwei verschiedene Syndrome: So entspräche ein WRF am ehesten einem AKI im Stadium 1 „Risk“. Der Terminus des AKI dagegen erfordere einen bestimmten Zeitraum, in dem die Veränderung der Nierenfunktion auftrete sowie eine Messung der Urinausscheidung. In AHF-Studien werden diese Aspekte jedoch in der Regel nicht berücksichtigt und unter intensiver diuretischer Therapie sei eine Definition anhand der Urinausscheidung schwierig. Zudem suggeriere der Begriff des AKI eine tatsächliche Schädigung der Niere, während in AHF-Studien oft eine transiente, funktionelle Verschlechterung der Nierenfunktion vorliege. Deshalb empfehlen die Autor:innen eine klare Trennung dieser Begriffe [159].

Metra et al. geben zu bedenken, dass die häufig angewandte Definition des WRF über einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins den exponentiellen Zusammenhang zwischen Serum-Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate verzerre: ein Anstieg von einem niedrigen Kreatininwert aus bedeute einen deutlich stärkeren Abfall der GFR als der gleiche Anstieg von einem höheren Kreatinin-Ausgangswert. Sie definierten ein WRF als Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 25\%$ und zugleich $\geq 0,3$ mg/dl und zeigten, dass ein WRF nach dieser kombinierten Definition als unabhängiger Prognosefaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Rehospitalisierung auftrat, nicht aber ein WRF, das nur durch einen absoluten Anstieg des Kreatinins definiert wurde [16].

4.3 Wahl der Definition für WRF

Nur wenige Studien verglichen verschiedene WRF-Definitionen anhand desselben Studienkollektivs. In dieser Arbeit wurden zwei Definitionen für WRF miteinander verglichen.

Tabelle 29: WRF_{Crea} vs. WRF_{GFR}

	WRF _{Crea}	WRF _{GFR}
Prädiktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter¹ • KHK • CKD¹ • Aufnahme-eGFR¹ • Aufnahme-sCr¹ • Aufnahme-BUN¹ • BUN/Crea > Median bei Aufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • KHK • CKD • Aufnahme-eGFR²
Einfluss auf Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsdauer um 3 Tage verlängert • Intrahospitale Mortalität verdreifacht • 6-Monats-Rehospitalisierung um 33% erhöht¹ • Kein signifikanter Einfluss auf 6-Monats-Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsdauer um 3 Tage verlängert • Kein signifikanter Einfluss auf intrahospitale Mortalität • Kein signifikanter Einfluss auf 6-Monats-Rehospitalisierung • Kein signifikanter Einfluss auf 6-Monats-Mortalität

¹ nur im trivariablen Modell

² nur im multivariablen Modell

Die 20%-Schwelle der eGFR-Definition wurde in Anlehnung an eine Publikation von Testani et al. gewählt: Sie untersuchten anhand 993 Patient:innen, bei welcher prozentualen eGFR-Abnahme die Inzidenz eines WRF am besten der eines Kreatinin-definierten WRF (Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl) entspricht. Dafür verglichen sie eGFR-Abnahmen von 10-40% in 5%-Stufen und fanden bei einer Abnahme von 20% die größte Überschneidung der Inzidenzen. Diesen Wert nutzten sie für die Definition eines WRF_{GFR} und stellten diese der Kreatinin-basierten WRF-Definition gegenüber. Ihre Analyse ergab, dass nur die eGFR-basierte WRF-Definition unabhängig von der Nierenfunktion bei Aufnahme die 30-Tages-Mortalitätsrate beeinflusste; und dass weder Kreatinin- noch eGFR-basierte Definition einen signifikanten Effekt auf die Langzeitprognose hatten [70]. Verdiani et al. dagegen zeigten, dass die prognostische Aussagekraft der beiden WRF-Definitionen fast identisch war, in ihrer Analyse konnte weder für ein WRF_{Crea} noch für WRF_{GFR} ein signifikanter Effekt auf die Rehospitalisierungs- oder Mortalitätsrate bestimmt werden [88].

WRF_{Crea} und WRF_{GFR} waren in dieser Auswertung des AHF-Registers eng miteinander assoziiert. Fast alle Patient:innen, die ein WRF_{Crea} erlitten, erfüllten auch die Definition eines WRF_{GFR} und vice versa. Sie unterschieden sich hinsichtlich Patient:innen-Charakteristika und Risikofaktoren nur in wenigen Aspekten (siehe **Tabelle 29**).

Beide verlängerten die Hospitalisierungsdauer in gleichem Maße. Ein WRF_{Crea} hatte einen stärkeren Einfluss auf intrahospitale Mortalität und 6-Monats-Rehospitalisierung.

Es können nur Mutmaßungen gemacht werden, warum in trivariablen Analysen WRF_{Crea} das Rehospitalisierungsrisiko erhöhte, WRF_{GFR} aber nicht. Obwohl die Assoziation zwischen den beiden WRF-Definitionen sehr hoch war, waren sie nicht deckungsgleich. Es könnte zudem sein, dass WRF_{Crea} -Patient:innen schon bei Aufnahme schwerer krank waren als WRF_{GFR} -Patient:innen, was sich in einem deutlich höheren NT-proBNP-Wert bei WRF_{Crea} widerspiegelt haben könnte. Beachtet werden muss auch, dass der Einfluss von WRF_{Crea} zwar signifikant, aber nicht sehr stark war und in multivariablen Modellen auch nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Die Aussage von Testani et al, dass nur ein WRF_{GFR} unabhängig der basalen Nierenfunktion einen Einfluss auf das kurzfristige Patient:innen-Outcome und damit eine überlegene prognostische Aussagekraft habe, ließ sich anhand dieser Auswertung nicht bestätigen [70].

4.4 Echtes WRF vs. Pseudo-WRF

Im AHF-Register traten sowohl *Pseudo-WRF* als auch *Echtes WRF* auf. Dabei erlitt in den durch Orthodema-definierten Gruppen nur ein kleiner Teil ein *Echtes WRF*, in den durch NT-proBNP-Reduktion und Hämokonzentration-definierten Gruppen traten *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* ähnlich häufig auf (siehe **2**). Der geringe Anteil in den Orthodema-definierten Gruppen lässt sich auf die Definition von *Echtes WRF* zurückführen, das nur bei mittel- bis hochgradigen Ödemen in Kombination mit Orthopnoe vorlag. *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF* unterschieden sich nur in wenigen Patient:innen-Charakteristika voneinander. Hervorzuheben ist hier, dass CKD in beiden Gruppen, unabhängig vom Surrogatparameter, ähnlich häufig vorlag.

Das Auftreten von *Pseudo-WRF* hatte die gleiche Prognose wie *Kein WRF*. Hier trat wahrscheinlich ein kurzzeitiger Anstieg der Nierenwerte unter effektiver diuretischer Herzinsuffizienztherapie auf, der aber nicht zu einer erhöhten Rehospitalisierungsrate oder Mortalität führte [112, 135, 161-163].

Echtes-WRF jedoch wies, analog zu anderen AHF-Studien, gegenüber *Kein WRF* und *Pseudo-WRF* eine deutlich schlechtere Prognose auf (siehe **Tabelle 30**) [161-163].

Tabelle 30: 6-Monats-Rehospitalisierung und -Mortalität bei *Echtes WRF* versus *Pseudo-WRF*

	Surrogatparameter	6-Monats-Rehospitalisierung (HR, 95% KI)	6-Monats-Mortalität (HR, 95% KI)
<i>Kein WRF</i>	Orthodema		
	NT-proBNP-Reduktion	Referenz	Referenz
	Hämokonzentration		
<i>Pseudo-WRF</i>	Orthodema	1,28 (0,97; 1,67) p=0,077	1,38 (0,80; 2,39) p=0,251
	NT-proBNP-Reduktion	1,28 (0,92; 1,78) p=0,140	0,87 (0,43; 1,76) p=0,705
	Hämokonzentration	1,25 (0,95; 1,66) p=0,251	1,18 (0,70; 2,01) p=0,534
<i>Echtes WRF</i>	Orthodema	2,48 (1,42; 4,32) p=0,001	4,41 (1,92; 10,15) p<0,001
	NT-proBNP-Reduktion	1,58 (1,14; 2,20) p=0,006	1,78 (1,02; 3,09) p=0,041
	Hämokonzentration	1,44 (1,07; 1,92) p=0,015	1,55 (0,94; 2,57) p=0,086

4.5 Surrogatparameter für die Definition von *Echtes WRF* und *Pseudo-WRF*

In dieser Auswertung wurden die Surrogatparameter *Orthodema-Score*, NT-proBNP-Reduktion und Hämokonzentration angewandt, um *Echtes WRF* und *Pseudo-WRF* zu unterscheiden.

Eine persistierende kardial bedingte Kongestion bei Entlassung gilt als Risikofaktor für eine schlechtere Prognose bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz [115]. In einer Metaanalyse von 2020, die 7730 AHF-Patient:innen umfasste, untersuchten Yamada et al., wie eine effektive dekongestive Therapie den Einfluss eines WRF auf die Mortalitätsrate modifiziert. Die eingeschlossenen Studien wandten vor allem die Kreatinin-basierte WRF-Definition an (Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl gegenüber dem Baseline-Wert), Dekongestion wurde anhand klinischer Untersuchungszeichen, Vitalparametern oder Laborwerten wie Hämatokrit/Hämoglobin oder NT-proBNP evaluiert. Sie zeigten, dass das Auftreten von WRF das Mortalitätsrisiko erhöhte. Wurde jedoch der Dekongestion-Status einbezogen, zeigten nur Patient:innen, die zusätzlich Stauungszeichen bei Entlassung präsentierten (also einem *Echten WRF* entsprechend), eine erhöhte Mortalitätsrate [142].

Orthodema-Score

Im AHF-Register war *Echtes WRF* (also die Kombination aus Kreatinin-Anstieg und höhergradiger Stauung gemäß *Orthodema-Score*) mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden als *Kein WRF*: das Mortalitätsrisiko war mehr als 4-fach und das Rehospi-

talierungsrisiko mehr als 2-fach erhöht. *Pseudo-WRF* hingegen war nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert als *Kein WRF*. Dies bestätigt Ergebnisse von Metra et al., wonach in einer Studie mit 599 AHF-Patient:innen das Auftreten eines WRF_{Crea} allein keine prognostische Aussagekraft hatte. Wenn jedoch WRF_{Crea} und persistierende Zeichen kardialer Stauung (in dieser Auswertung *Echtes WRF* entsprechend) vorlagen, so waren Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko deutlich erhöht. Der prognostische Wert des WRF_{Crea} war dabei abhängig vom Vorliegen anhaltender kardialer Stauungszeichen [114].

Tabelle 31: Kardiale Stauung und WRF – Einfluss auf die Mortalitäts- und Transplantationsrate nach Metra et al.

Kardiale Stauung und WRF	1-Jahres-Mortalität oder Herztransplantation Multivariable HR (95% KI)	p-Wert
Keine Kongestion und kein WRF	Referenz	
Keine Kongestion und WRF	1,04 (0,62–1,72)	0,8811
Kongestion und kein WRF	1,35 (0,52–3,50)	0,5324
Kongestion und WRF	2,44 (1,24–4,81)	0,0097

Nach [114]

Es muss erwähnt werden, dass nach der in dieser Auswertung angewandten Definition nur bei hochgradiger Kongestion ein *Echtes WRF* vorlag. Bei mittelgradiger Stauung lag ein *Pseudo-WRF* vor. In der Gruppe mit *Echtem WRF* waren daher nur 20 Patient:innen. Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Auswertung ist, soweit bekannt, die einzige AHF-Studie, in der der *Orthodema-Score* von Lala zusammen mit dem Auftreten eines WRF untersucht wurde, sodass keine direkten Vergleiche zu ähnlichen Studienkollektiven gezogen werden konnten. Lala entwickelte den *Orthodema-Score* anhand von Patient:innen der DOSE- und CARESS-Studien, die sich in wichtigen Merkmalen von AHF-Register-Patient:innen unterschieden. In seinem Kollektiv wiesen bei Aufnahme doppelt so viele Patient:innen eine schwere Kongestion auf wie im AHF-Register (65% vs. ca. 33%) und kein:e Patient:in fiel in die Gruppe „keine Kongestion“ vs. 26% im AHF-Register. Die Patient:innen waren im Median ca. 10 Jahre jünger als im AHF-Register und die LVEF betrug bei Aufnahme ca. 30% vs. 51% im AHF-Register. Bei Entlassung wiesen bei Lala noch 16% eine hochgradige Kongestion auf, im AHF-Register ca. 7%. Die Rate an *Adverse Events* innerhalb der ersten 60 Tage nach Entlassung (Tod, Rehospitalisierung oder Vorstellung in der Notaufnahme) war hoch und lag bei 50% bei keine Kongestion, 52% bei milder-mittelgradiger, 68% bei hochgradiger Kon-

gestion ($p=0,038$). Nur das Auftreten hochgradiger Kongestion war mit einer schlechteren Prognose assoziiert [115]. Gheorghiade führt in einem Consensus-Paper des AHF-Komitees der ESC an, dass die klinische Beurteilung von Stauungszeichen sehr wichtig sei, es hierfür aber noch keine validierten Untersuchungstechniken gebe. Anstatt der isolierten Erhebung körperlicher Befunde sollte ein kombinierter Score aus körperlichen Stauungszeichen, Laborwerten und Funktionstests wie dem 6-Minuten-Gehtest zur Evaluation der Kongestion angewandt werden [164].

NT-proBNP-Reduktion

Im AHF-Register zeigte sich für Patient:innen, bei denen keine Reduktion des NT-proBNP erreicht werden konnte, ein 2-fach erhöhtes 6-Monats-Mortalitätsrisiko. Es lag keine Assoziation zwischen NT-proBNP-Reduktion und Auftreten eines WRF_{Crea} vor.

Echtes WRF (also Kreatinin-Anstieg und ausbleibende NT-proBNP-Reduktion) führte zu einem deutlich höheren Rehospitalisierungs- (um ca. 60% erhöht) und Mortalitätsrisiko (um ca. 80% erhöht), *Pseudo-WRF* hingegen nicht. Dabei muss erwähnt werden, dass bei *Pseudo-WRF* NT-proBNP bei Aufnahme deutlich höher war als bei *Echtes WRF*. Merkmale wie Vorhofflimmern oder CKD, die zu einer NT-proBNP-Erhöhung führen können, traten dabei bei *Pseudo-WRF* nicht häufiger auf als bei *Echtes WRF*. Bei Entlassung zeigte sich bei *Pseudo-WRF* eine NT-proBNP-Abnahme um fast 60%, bei *Echtes WRF* dagegen ein Anstieg um über 30%. Dieses Ergebnis kann darauf schließen lassen, dass es bei *Echtes WRF* zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz und zusätzlich der Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes gekommen ist. Das *Pseudo-WRF* dagegen ereignete sich dagegen wahrscheinlich im Rahmen einer erfolgreichen Herzinsuffizienztherapie. Insgesamt stützen Ergebnisse dieser Auswertung die These von Wettersten, der die Daten von über 800 AHF-Patient:innen auswertete. Durch Einbeziehen des NT-proBNP-Verlaufs kann eine bessere Risikoeinschätzung von *WRF*-Patient:innen erfolgen und besonders gefährdete Patient:innen können identifiziert werden [146].

Hämokonzentration

Im AHF-Register zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hämokonzentration und dem Auftreten eines WRF_{Crea} . WRF_{Crea} war kein Prädiktor für das Auftreten einer Hämokonzentration. Bei *Echtem WRF* (also Kreatinin-Anstieg und ausbleibende Hämokonzentration) war das Rehospitalisierungsrisiko um über 40% erhöht, für das Mortalitätsrisiko zeigte sich ein nicht signifikanter Trend.

In Studien zeigte sich eine verbesserte Prognose bei Patient:innen mit Hämokonzentration, obwohl bei ihnen eine Verschlechterung der Nierenfunktion im intrahospitalen Verlauf häufiger auftrat (*Pseudo-WRF* entsprechend). So zeigten van der Meer et. al. anhand 1969 Patient:innen aus dem PROTECT-Trial, dass Patient:innen, bei denen es zur Hämokonzentration kam, trotz einer Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter gegenüber Patient:innen ohne Hämokonzentration eine bessere Überlebensprognose hatten [130, 165]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Davila et. al.: Hämokonzentration war mit einem höheren Risiko für WRF assoziiert, aber einer geringeren Mortalität [166]. Ähnliches zeigte sich auch im ESCAPE-Trial, eine aggressive diuretische Therapie war mit einer höheren Rate an Hämokonzentration, aber auch einem vermehrten Auftreten von WRF verbunden; jedoch hatten diese Patient:innen eine bessere Prognose [167].

Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Auswertung lediglich der Hämatokritwert in die Definition einer Hämokonzentration einfluss, und dass es keine einheitliche Definition gibt, ab welchem Anstieg der Laborparameter von einer Hämokonzentration gesprochen werden kann. Daher ist die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse eingeschränkt. Die meisten der genannten Studien stellten einen Zusammenhang zwischen WRF, Hämokonzentration und diuretischer Therapie dar. Letztere wurde in dieser Auswertung jedoch nicht untersucht und floss nicht in die Analysen ein. Somit ist nicht klar, inwieweit die intrahospitaler diuretische Therapie der Patient:innen im AHF-Register den Zusammenhang zwischen WRF, Hämokonzentration und Überlebensprognose beeinflusste.

Zudem scheint der Zeitpunkt der Hämokonzentration eine wichtige Rolle zu spielen. Testani et al. teilten die Hospitalisierungsdauer auf: In der ersten Hälfte handelte es sich um eine frühe Hämokonzentration, in der zweiten um eine späte Hämokonzentration. Sie zeigten, dass nur eine späte Hämokonzentration mit einem verbesserten Patient:innen-Outcome assoziiert ist [131]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Breidthardt et al. [69]. Das Auftreten einer Hämokonzentration korrelierte in Studien zudem zum Teil nur schwach mit dem Rückgang klinisch evaluierter Stauungszeichen. Darawsha et al. zeigten, dass Patient:innen mit Hämokonzentration zwar eine bessere Überlebensprognose hatten, ihre Bestimmung konnte aber nicht die klinische Untersuchung ersetzen, um Patient:innen mit persistierender Kongestion zu ermitteln [129].

5. Fazit für die Praxis

Ein WRF ist eine häufige Komplikation während der Hospitalisierungsperiode bei AHF-Patient:innen. Durch Erfassung der Komorbiditäten bei Aufnahme sowie Überwachung der Nierenfunktionsparameter können Patient:innen mit einem hohen Risiko, ein WRF zu entwickeln, frühzeitig identifiziert werden. Dabei kann die einfache Definition eines WRF über einen absoluten Kreatinin-Anstieg (um 0,3mg/dl gegenüber dem Aufnahme-wert) angewandt werden.

WRF war assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und WRF_{Crea} führte zu einer erhöhten intrahospitalen Mortalität. Die langfristige Prognose hingegen wurde nur in bestimmten Fällen ungünstig beeinflusst, nur für WRF_{Crea} konnte ein signifikanter Einfluss auf das 6-Monats-Rehospitalisierungsrisiko gezeigt werden.

Als stärkere Einflussfaktoren zeigten sich Komorbiditäten und Nierenwerte bei Aufnahme und Entlassung: CKD, KHK, Kreatinin, eGFR, BUN und BUN/Crea-Ratio (jeweils bei Entlassung) nahmen Einfluss auf die 6-Monats-Rehospitalisierung. Die Höhe des Kreatinin, sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung, sowie des BUN bei Aufnahme waren Prädiktoren einer erhöhten 6-Monats-Sterblichkeit.

Praktisch relevant ist die Unterscheidung von *Echtem WRF* und *Pseudo-WRF*. Hierfür können die Erhebung körperlicher Stauungszeichen, aber auch der Verlauf von Routine-Laborwerten wie NT-proBNP oder Hämatokrit genutzt werden. Diese Parameter sollten bei einem laborchemischen Anstieg der Nierenwerte engmaschig geprüft werden, um eine frühzeitige und zuverlässige Differenzierung zu ermöglichen. Dies ist essenziell für die weitere Therapie, da bei *Pseudo-WRF* die effektive diuretische Therapie fortgeführt werden sollte, während bei *Echtem WRF* vermutlich eine Schädigung der Niere und Verschlechterung des klinischen Zustandes vorliegen. Hier müssen eine Überprüfung und Umstellung oder Eskalation der Therapie erfolgen.

6. Fazit für die klinische Forschung

In der hier vorgelegten Arbeit wurden anhand eines großen Kollektivs die zwei in der Literatur am häufigsten zu findenden WRF-Definitionen verglichen. Dabei zeigten sich nur wenige Unterschiede, allerdings schien ein WRF_{Crea} einen ausgeprägteren Einfluss auf die langfristige Prognose aufzuweisen. Sehr deutlich war der Einfluss eines WRF auf die Hospitalisierungsdauer. Hier sollte genauer untersucht werden, welche weiteren Faktoren zu einer Verlängerung beitragen und wie eine Optimierung der intrahospitalen Therapie dieser Verlängerung entgegenwirken kann.

Neben Alter und eingeschränkter Nierenfunktion bei Aufnahme war eine KHK ein starker Risikofaktor für ein WRF, welche eine der Hauptursachen für eine Herzinsuffizienz ist. In zukünftigen Studien sollte analysiert werden, ob die Behandlung einer KHK neben einer Verbesserung der kardialen Funktion auch das Risiko eines WRF verringern kann.

In dieser Auswertung zeigte sich ein starker prognostischer Unterschied zwischen *Pseudo-WRF* und *Echtes WRF*. Künftige Untersuchungen sollten dieses Ergebnis in den Analysen berücksichtigen und überdies die Validität bzw. die Wertigkeit von Informationen, die aus körperlicher Untersuchung stammen, sowie laborchemische Parameter überprüfen, damit konkrete Empfehlungen (z.B. Scores, Cut-Off-Werte) für die Praxis erarbeitet werden können. Zusätzlich könnten auch Marker helfen, die auf eine Schädigung der Nierentubuli hinweisen (wie NAG, NGAL und KIM-1), in AHF-Studien bei WRF aber nicht zwangsläufig erhöht waren [24]. Es sollte untersucht werden, ob diese Parameter als Marker für ein *Echtes WRF* eingesetzt werden können.

Zudem sollte für diese Gruppe untersucht werden, wie sich die stationäre Akuttherapie und die am Patient:innenprofil orientierte Betreuung nach Entlassung verbessern lassen.

Durch die Zulassung von SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung von Herzinsuffizienz kann nun erstmals ein Medikament, das seine primäre Wirkung in der Niere entfaltet, in der Therapie der Herzschwäche eingesetzt werden. In der CREDENCE und DAPA-CKD-Studie zeigten sich zudem Hinweise einer nephroprotektiven Wirkung der SGLT2-Inhibitoren, sodass ihr Einsatz insbesondere auch bei Patient:innen sinnvoll sein könnte, die ein *Echtes WRF* entwickelt haben [168-171].

7. Limitationen

Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte prospektiv, die Erfassung und Anwendung der Definitionen für WRF erfolgte retrospektiv. Zur Ermittlung wurden nur zwei Werte während des Krankenhausaufenthaltes herangezogen, nämlich der Wert bei Aufnahme sowie das Maximum oder Minimum während der Hospitalisierung. Der Verlauf der Nierenfunktion wurde somit nicht in Gänze abgebildet. Auch eine Unterteilung des WRF in frühes oder spätes WRF oder *transientes WRF* (bei Entlassung ist die WRF-Definition nicht mehr erfüllt) vs. *persistentes WRF* (bei Entlassung ist die WRF-Definition noch erfüllt) erfolgte nicht [172, 173].

Es wurde nicht untersucht, wie sich intrahospitale Therapie und WRF beeinflussen. Zum einen könnte eine aggressive Therapie das Risiko eines WRF erhöhen, zum anderen

könnte durch das Auftreten eines WRF die Therapie verändert oder vorzeitig beendet werden. Dieser Aspekt könnte die langfristige Prognose beeinflussen und sollte in weiteren Auswertungen analysiert werden. Zur Bestimmung von *Echtes WRF* und *Pseudo-WRF* bei Entlassung wurden drei Surrogatparameter herangezogen. Ein Vergleich der drei Surrogatparameter untereinander hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft wurde nicht durchgeführt, auch dies könnte in weiteren Auswertungen untersucht werden. In der Gruppe mit *Echtem WRF* nach *Orthodema-Score* waren lediglich 20 Patient:innen, weil nur Patient:innen mit hochgradiger, nicht aber mit mittelgradiger Kongestion in diese Gruppe eingeteilt wurden (und zudem nur für ca. drei Viertel der Studienteilnehmenden der *Orthodema-Score* erhoben werden konnte). Durch die geringen Fallzahlen könnten die Ergebnisse verfälscht worden sein.

Außerdem muss beachtet werden, dass verschiedene Studienärzt:innen an der Erhebung der Stauungszeichen beteiligt waren. Zudem wurde der Parameter *Orthopnoe* durch die Patient:innen selbst bestimmt. So könnten, je nach Patient:in und Untersucher:in, interindividuelle Unterschiede aufgetreten sein.

Beim Parameter *Hämokonzentration* ist zu berücksichtigen, dass jeder *Hämatokritanstieg* als *Hämokonzentration* gewertet wurde. Damit war die Definition weniger stringent und könnte erklären, warum im Vergleich zu *Orthodema-Score* und *NT-proBNP-Reduktion* deutlich schwächere Effekte auf die Prognose gefunden wurden. Hier gibt es, im Unterschied zu z. B. der Definition eines *WRF*, noch keine Schwellenwerte, die in Studien übereinstimmend genutzt werden. Stattdessen werden unterschiedliche Parameter und verschiedene Schwellenwerte genutzt, am häufigsten wird ein jeglicher Anstieg von *Hämatokrit* oder *Hämoglobin* verwendet [69, 174, 175]. Hier sollten zukünftige Studien untersuchen, ab welchem *Hämatokrit-* oder *Hämoglobinanstieg* von einer klinisch und prognostisch relevanten *Hämokonzentration* gesprochen werden kann.

Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist eines der häufigsten Krankheitsbilder, das trotz großer therapeutischer Fortschritte noch immer mit einer eingeschränkten Lebensqualität und schlechten Prognose einhergeht. Eine akute Dekompensation ist in Deutschland der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt, wobei sich die Prognose mit jeder Hospitalisierung zusätzlich verschlechtert.

Pathophysiologisch besteht ein enger Zusammenhang zwischen kardialer und renaler Funktion. Bei einer chronischen Herzinsuffizienz liegt häufig zusätzlich eine CKD vor und im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation kommt es häufig auch zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion.

Das AHF-Register verfolgte als prospektive Kohortenstudie einen umfassenden Forschungsansatz: Ätiologie, klinische Merkmale und medizinische Bedürfnisse sowie Kosten und Prognose sollten bei Patient:innen während und nach Krankenhausaufenthalt aufgrund akuter Herzinsuffizienz untersucht werden.

Über ca. 6 Jahre wurden insgesamt 1000 Patient:innen eingeschlossen, die im Vergleich zu anderen AHF- Studienkollektiven älter waren, mehr Komorbiditäten aufwiesen und häufiger in die Gruppe der HFpEF fielen. Über drei Viertel der Patient:innen hatten eine vorbekannte chronische Herzinsuffizienz, nur bei ca. 22% erfolgte die Erstdiagnose einer akuten Herzinsuffizienz.

Ein WRF während der Indexhospitalisierung trat im untersuchten Kollektiv bei über einem Drittel der Patient:innen auf und damit häufiger als in vergleichbaren Studien (Inzidenz hier ca. 25%).

Dabei zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen der Definition eines WRF über einen absoluten Kreatinin-Anstieg oder eine relative eGFR-Abnahme.

Als wichtige Risikofaktoren für ein WRF zeigten sich ein höheres Lebensalter, Komorbiditäten wie eine KHK oder CKD sowie die Höhe der Nierenfunktionswerte bei Aufnahme. Sowohl bei WRF_{Crea} als auch bei WRF_{GFR} kam es zu einer relevanten Verlängerung der Index-Hospitalisierungsdauer um jeweils drei Tage. Nur für WRF_{Crea} jedoch ließ sich ein 33% höheres 6-Monats-Rehospitalisierungsrisiko nachweisen, das aber in einer multivariablen Analyse nicht bestätigt werden konnte. Dagegen zeigten sich in multivariablen Modellen vor allem die Nierenfunktionsparameter selbst bei Aufnahme und Entlassung als starke Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Rehospitalisierungsrisiko.

Zusammenfassung

Wichtig erscheint im Hinblick auf die Prognose die Unterscheidung von *Echtem WRF* und *Pseudo-WRF*. Das Mortalitätsrisiko war bei *Echtem WRF* bis zu 4,4-fach, das Rehospitalisierungsrisiko bis zu 2,5-fach erhöht.

Ziel sollte sein, diese beiden pathophysiologisch und prognostisch unterschiedlichen Entitäten anhand von klinischen oder laborchemischen Markern sicher differenzieren zu können. Ein Konzept für die Betreuung von Patient:innen mit *Echtem WRF*, z. B. im Rahmen einer „*Decongestion Stewardship*“ (in Analogie zum *Antibiotic Stewardship*) mit engmaschigen Therapiekontrollen und -anpassungen könnte erarbeitet werden, um die Prognose dieser besonders gefährdeten Gruppe zu verbessern [176].

Appendix

1. Abkürzungsverzeichnis

ACEi	ACE-Inhibitor
AHF _{chronisch}	<i>Acute Decompensated Chronic Heart Failure</i> , akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz
AHF _{de novo}	Acute de Novo Heart Failure, akute Herzinsuffizienz als Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AHF	<i>Acute Heart Failure</i> , akute Herzinsuffizienz
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i> , akutes Nierenversagen
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKINESIS	Acute Kidney Injury Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Evaluation of Symptomatic Heart Failure Study
ALARM-HF	AHF Global Survey Of Standard Treatment
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARB	AT-II-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren
BNP	Brain natriuretisches Peptid
BUN	<i>Blood Urea Nitrogen</i> , Blut-Harnstoff-Stickstoff
BUN/Crea-Ratio	Blut-Harnstoff-Stickstoff zu Kreatinin-Verhältnis
CARESS-HF	Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
CHF	Chronic Heart Failure, chronische Herzinsuffizienz
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Niereninsuffizienz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
sCr	Serum-Kreatinin
CrCl	Creatinine Clearance
Crea	Serum-Kreatinin
DOSE-AHF	Determining Optimal Dose and Duration of Diuretic Treatment in People With Acute Heart Failure
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz

Appendix

EFICA	Etude Française de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë
EHFS-I	EuroHeart Failure Survey I
EHFS-II	EuroHeart Failure Survey II
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology, europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESCAPE	Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness
EVEREST	Efficacy of Vasopressin Antagonism in hEart failuRE: Outcome Study With Tolvaptan
(e)GFR	<i>(estimated) glomerular filtration rate</i> , (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
HF	<i>Heart Failure</i> , Herzinsuffizienz
HFmrEF	<i>Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction</i> , Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	<i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i> , Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i> , Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion
IRF	<i>Improvement of Renal Function</i> , Verbesserung der Nierenfunktion
i.v.	intravenös
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Klinische Informationssysteme
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten
NSAID	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i> , nicht steroidales Antirheumatikum
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OPTIMIZE-HF	Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment In Hospitalized Patients With Heart Failure
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Appendix

PROTECT	Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist KW-3902 for Patients Hospitalized With Acute HF and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
VAS	Visuelle Analogskala
WRF	<i>Worsening Renal Function</i> , akute intrahospitale Verschlechterung der Nierenfunktion
WRF _{Crea}	<i>Worsening Renal Function</i> , akute intrahospitale Verschlechterung der Nierenfunktion: Kreatinin-basierte Definition
WRF _{GFR}	<i>Worsening Renal Function</i> , akute intrahospitale Verschlechterung der Nierenfunktion: eGFR-basierte Definition
Z. n.	Zustand nach
ZVD	Zentraler Venendruck

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Typischer klinischer Verlauf der Herzinsuffizienz [36]	5
Abb. 2: Jahresprävalenz und -inzidenz der Herzinsuffizienz im Jahr 2010 in verschiedenen Altersgruppen modifiziert nach Kaduskiewicz et al. 2014 [6].....	6
Abb. 3: Fallzahlen der stationären Behandlungen und Sterbefälle bei Herzinsuffizienz nach Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes [41].....	7
Abb. 4: Auslöser einer akuten Herzinsuffizienz, modifiziert nach Cowie et al. 2014 [44].....	8
Abb. 5: Syndrom Herzinsuffizienz: wichtige Komorbiditäten nach Störk et al. [51].....	11
Abb. 6: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und mögliche Angriffspunkte der medikamentösen Therapie	13
Abb. 7: Exponentieller Zusammenhang zwischen Serum-Kreatinin und eGFR.....	17
Abb. 8: Zusammenhang BUN und GFR [1].....	21
Abb. 9: Auswahl des Studienkollektivs.....	36
Abb. 10: Häufige Komorbiditäten im Gesamtkollektiv	40
Abb. 11: Vormedikation im Gesamtkollektiv.....	40
Abb. 12: Vormedikation nach LVEF bei Aufnahme	41
Abb. 13: Häufige Komorbiditäten bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF	46
Abb. 14: NYHA-Stadien bei Aufnahme und Entlassung	47
Abb. 15: Verlauf Nierenfunktion im Gesamtkollektiv, Mittelwerte (SD)	50
Abb. 16: Verlauf Nierenfunktion nach Alter und Geschlecht, Mittelwerte (SD)	51
Abb. 17: Verlauf der Nierenfunktion bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Mittelwerte (SD).....	53
Abb. 18: Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Median und Quartilen	56
Abb. 19: 6-Monats-Rehospitalisierung bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF	57
Abb. 20: 6-Monats-Mortalität bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF	59
Abb. 21: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-</i> <i>WRF</i> – Surrogatparameter Orthodema	61
Abb. 22: 6-Monats-Rehospitalisierung bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Orthodema	62
Abb. 23: 6-Monats-Mortalitätsrate bei <i>Echtes WRF</i> vs. <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Orthodema	63

Appendix

Abb. 24: 6-Monats-Überleben bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Orthodema	63
Abb. 25: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo- WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion	65
Abb. 26: 6-Monats-Mortalität bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion	66
Abb. 27: 6-Monats-Überleben bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion	67
Abb. 28: Länge des Krankenhausaufenthaltes bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo- WRF</i> – Surrogatparameter Hämokonzentration	68
Abb. 29: 6-Monats-Mortalität bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Hämokonzentration	69
Abb. 30: 6-Monats-Überleben bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Hämokonzentration	70
Abb. 31: Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach NYHA-Stadium und eGFR bei Aufnahme	99
Abb. 32: Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach eGFR bei Aufnahme und Geschlecht sowie nach BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme, BUN/Crea- Median im Gesamtkollektiv 18,8.....	100

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HFrEF, HFmrEF und HFpEF nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2019	3
Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien	4
Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der HFrEF nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz (2019)	12
Tabelle 4: Vereinfachte Definition von RIFLE, AKIN, KDIGO und WRF	14
Tabelle 5: Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO	17
Tabelle 6: WRF-spezifische Daten aus AHF-Studien	19
Tabelle 7: Orthodema-Score nach Lala et al.	26
Tabelle 8: <i>Subgruppierung WRF</i>	33
Tabelle 9: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs (Fortsetzung auf Seite 38,39).....	37
Tabelle 10: Baseline-Charakteristika bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF, Fortsetzung Seite 42, 43, 44.....	42
Tabelle 11: NYHA-Stadium bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF _{Crea} zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt	47
Tabelle 12: Stauungszeichen bei Aufnahme und Entlassung	48
Tabelle 13: Stauungszeichen bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF _{Crea} zum Aufnahmezeitpunkt	49
Tabelle 14: Prädiktoren für WRF (trivariable Modelle)	55
Tabelle 15: Prädiktoren für WRF (finales multivariables Modell)	55
Tabelle 16: Prädiktoren der 6-Monats-Rehospitalisierung (finales multivariables Modell).....	58
Tabelle 17: Prädiktoren der 6-Monats-Mortalität (finales multivariables Modell)	59
Tabelle 18: <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Orthodema	60
Tabelle 19: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats- Rehospitalisierung – Surrogatparameter Orthodema	62
Tabelle 20: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats- Mortalität – Surrogatparameter Orthodema	64
Tabelle 21: <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP- Reduktion.....	64
Tabelle 22: NT-proBNP-Werte zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt bei <i>Echtes</i> <i>WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP.....	65

Appendix

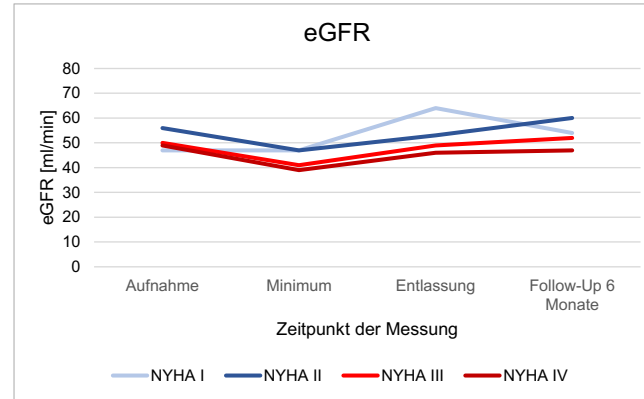
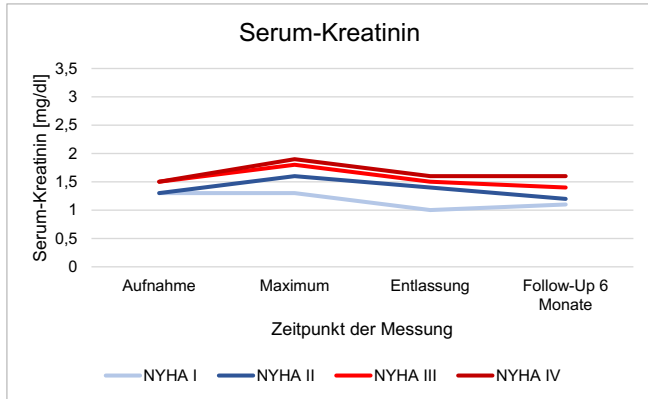
Tabelle 23: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats-Rehospitalisierung – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion	66
Tabelle 24: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats-Mortalität – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion.....	67
Tabelle 25: <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> – Surrogatparameter Hämokonzentration.....	68
Tabelle 26: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats-Rehospitalisierung – Surrogatparameter Hämokonzentration.....	69
Tabelle 27: Einfluss von <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i> auf die 6-Monats-Mortalität – Surrogatparameter Hämokonzentration.....	70
Tabelle 28: Vergleich der Patient:innen des AHF-Registers mit anderen AHF-Studien, angelehnt an Yamada et al.....	73
Tabelle 29: WRF_{Crea} vs. WRF_{GFR}	80
Tabelle 30: 6-Monats-Rehospitalisierung und -Mortalität bei <i>Echtes WRF</i> versus <i>Pseudo-WRF</i>	82
Tabelle 31: Kardiale Stauung und WRF – Einfluss auf die Mortalitäts- und Transplantationsrate nach Metra et al.	83
Tabelle 32: NYHA-Stadium bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{GFR} zum Aufnahme und Entlasszeitpunkt	101
Tabelle 33: NT-proBNP-Dezilen.....	101
Tabelle 34: Einflussfaktoren auf die 6-Monats-Rehospitalisierung	101
Tabelle 35: Einflussfaktoren auf die 6-Monats-Mortalität	102
Tabelle 36: Stauungszeichen bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Entlasszeitpunkt.....	102
Tabelle 37: Orthodema-Score bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Entlasszeitpunkt.....	103
Tabelle 38: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von <i>Kein WRF</i> , <i>Pseudo-WRF</i> oder <i>Echtes WRF</i> – Surrogatparameter <i>Orthodema-Score</i>	103
Tabelle 39: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von <i>Kein WRF</i> , <i>Pseudo-WRF</i> oder <i>Echtes WRF</i> – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion.....	104
Tabelle 40: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von <i>Kein WRF</i> , <i>Pseudo-WRF</i> oder <i>Echtes WRF</i> – Surrogatparameter Hämokonzentration	105

4. Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	18
Formel 2: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel	18
Formel 3: GFR-Berechnung nach CKD-EPI-Formel	19

5. Ergänzende Abbildungen und Tabellen

Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach NYHA-Stadium bei Aufnahme



Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach eGFR bei Aufnahme

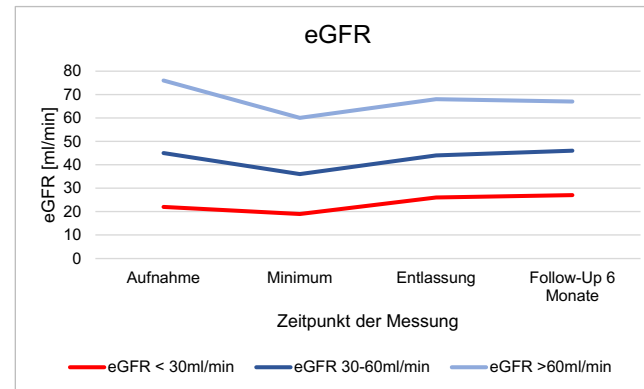
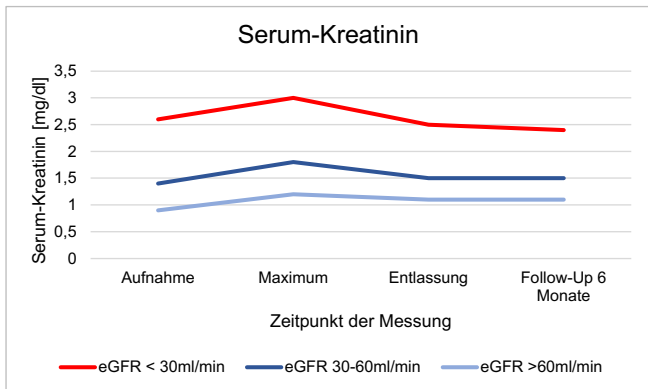
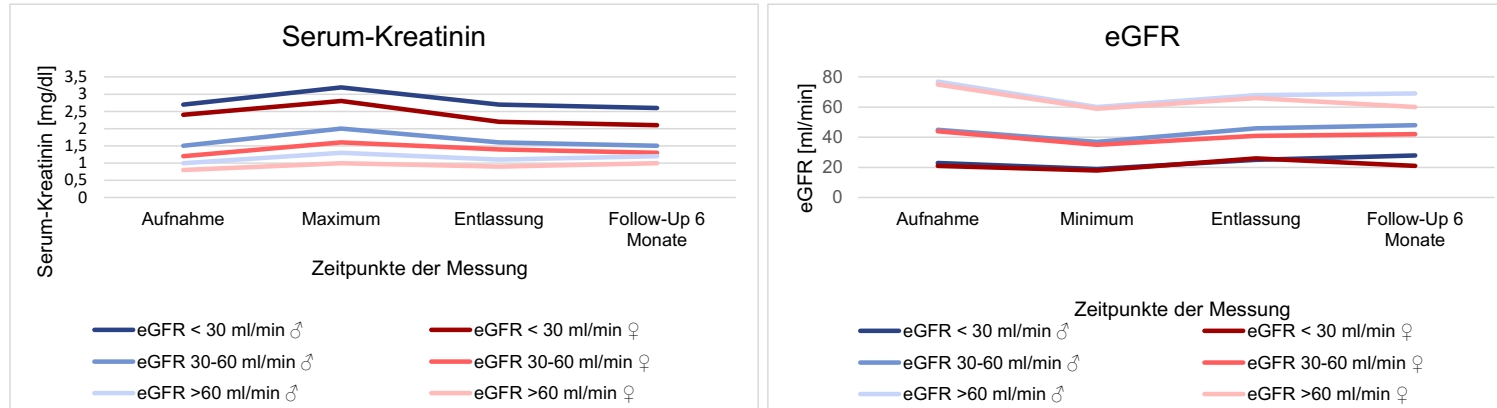


Abb. 31: Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach NYHA-Stadium und eGFR bei Aufnahme

Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach eGFR bei Aufnahme und Geschlecht



Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme

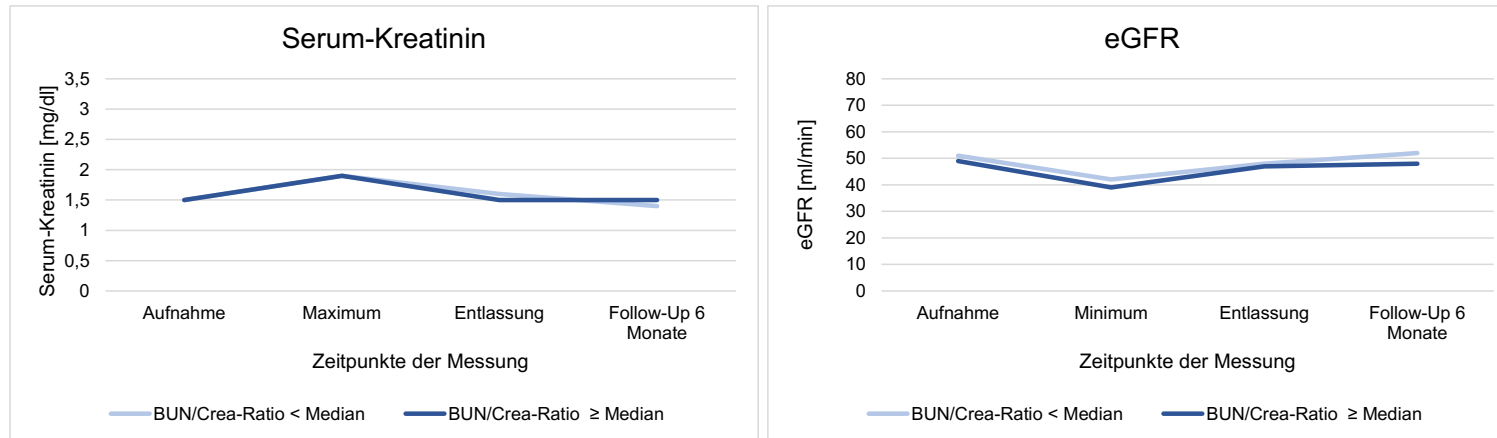


Abb. 32: Verlauf der Nierenfunktionsparameter nach eGFR bei Aufnahme und Geschlecht sowie nach BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme, BUN/Crea-Median im Gesamtkollektiv 18,8

Tabelle 32: NYHA-Stadium bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{GFR} zum Aufnahme- und Entlasszeitpunkt

NYHA-Stadium	Aufnahme		Entlassung	
	WRF _{GFR} nein n=348	WRF _{GFR} ja n=245	WRF _{GFR} nein n=268	WRF _{GFR} ja n=195
I	2 (0,6)	0 (0)	43 (16,0)	32 (6,4)
II	18 (5,2)	11 (4,5)	140 (52,2)	93 (47,7)
III	169 (48,6)	107 (43,7)	77 (28,7)	58 (29,7)
IV	59 (45,7)	127 (51,8)	8 (3,0)	12 (6,2)
	p-Wert=0,333		p-Wert=0,371	

Tabelle 33: NT-proBNP-Dezilen

NT-proBNP-Dezilen	
1	≤ 839
2	840 – 1660
3	1661 – 2404
4	2405 – 3359
5	3360 – 4553
6	4454 – 5888
7	5889 – 8162
8	8163 – 11895
9	11896 – 21797
10	≥ 21798

Tabelle 34: Einflussfaktoren auf die 6-Monats-Rehospitalisierung

Einflussfaktoren	HR (95% KI)	n	p-Wert
WRF _{Crea}	1,33 (1,06; 1,67)		0,014
WRF _{GFR}	1,16 (0,92; 1,45)		0,204
Serum-Kreatinin bei Aufnahme, per mg/dl	1,48 (1,27; 1,71)		<0,001
eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,99; 1,00)		0,002
Kreatinin bei Entlassung, per mg/dl	1,46 (1,26; 1,68)		<0,001
eGFR bei Entlassung, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,98; 0,99)	578	<0,001
BUN bei Aufnahme, per mg/dl	1,01 (1,01; 1,02)		<0,001
BUN bei Entlassung, per mg/dl	1,01 (1,01; 1,02)		<0,001
BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme, per Einheit	1,01 (1,00; 1,03)		0,069
BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme > Median	1,15 (0,92; 1,45)		0,225
BUN/Crea-Ratio bei Entlassung, per Einheit	1,01 (1,00; 1,03)		0,163

Appendix

CKD	1,63 (1,30; 2,05)	559	<0,001
Diabetes mellitus	1,14 (0,91; 1,44)	565	0,242
Arterielle Hypertonie	1,20 (0,7; 1,66)	567	0,274
KHK	1,57 (1,24; 1,99)	559	<0,001

Trivariable Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht.

Tabelle 35: Einflussfaktoren auf die 6-Monats-Mortalität

Einflussfaktoren	HR, 95% KI	n	p-Wert
WRF _{Crea}	1,36 (0,90; 2,10)		0,149
WRF _{GFR}	1,06 (0,70; 1,61)		0,777
Kreatinin bei Aufnahme, per mg/dl	1,34 (1,08; 1,65)		0,008
eGFR bei Aufnahme, per ml/min/1,73 m ²	0,99 (0,98; 1,00)		0,013
Kreatinin bei Entlassung, per mg/dl	1,36 (1,14; 1,62)		<0,001
eGFR bei Entlassung, per ml/min/1,73 m ²	0,98 (0,97; 1,00)	590	0,006
BUN bei Aufnahme, per mg/dl	1,02 (1,02; 1,03)		<0,001
BUN bei Entlassung, per mg/dl	1,03 (1,02; 1,03)		<0,001
BUN/Crea-Ratio bei Aufnahme, per Einheit	1,05 (1,03; 1,08)		<0,001
BUN/Crea bei Aufnahme > Median	1,45 (0,95; 2,21)		0,088
BUN/Crea-Ratio bei Entlassung, per Einheit	1,05 (1,02; 1,07)		<0,001
CKD	1,37 (0,90; 2,08)	570	0,144
Diabetes mellitus	1,09 (0,72; 1,67)	576	0,681
Arterielle Hypertonie	0,70 (0,41; 1,20)	578	0,195
KHK	1,00 (0,65; 1,55)	570	0,994

Trivariable Cox-Regression, jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht

Tabelle 36: Stauungszeichen bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Entlasszeitpunkt

Stauungszeichen bei Entlassung, n (%)	WRF_{Crea} nein	WRF_{Crea} ja	p-Wert
Dyspnoe	236 (83,1)	152 (84,9)	0,698
Ruhedyspnoe	18 (6,2)	16 (8,7)	0,361
Orthopnoe	144 (52,6)	106 (60,2)	0,120
periphere Ödeme	129 (44,8)	97 (52,4)	0,110
Grad der peripheren Ödeme			0,027
keine	159 (55,2)	88 (47,6)	
leicht	73 (25,3)	58 (31,4)	
mäßig	55 (31,4)	33 (17,8)	
hochgradig	1 (0,3)	6 (3,2)	

Tabelle 37: Orthodema-Score bei Vorliegen bzw. Abwesenheit von WRF_{Crea} zum Entlasszeitpunkt

Orthodema-Score bei Entlassung, n (%)	WRF _{Crea} nein	WRF _{Crea} ja
Keine Ödeme/ Knöchelödeme, keine Orthopnoe	182 (67,4)	113 (65,7)
Moderate Ödeme, keine Orthopnoe	41 (15,2)	17 (9,9)
Hochgradige Ödeme oder Orthopnoe	34 (12,6)	22 (12,8)
Moderate Ödeme und Orthopnoe;	13 (4,8)	15 (8,7)
Hochgradige Ödeme und Orthopnoe	0 (0)	5 (2,9)

p-Wert=0,013

Tabelle 38: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* oder *Echtes WRF* – Surrogatparameter *Orthodema-Score*

	<i>Kein WRF</i> (n=270)	<i>Pseudo- WRF</i> (n=152)	<i>Echtes WRF</i> (n=20)	p-Wert
Hospitalisierung wegen HF in Anamnese, n (%)				0,039
0	160 (59,3)	90 (59,2)	13 (65)	
1	61 (22,6)	33 (21,7)	1 (5,0)	
2	18 (6,7)	11 (7,2)	(0,0)	
> 2	20 (7,4)	12 (7,9)	6 (30,0)	
AHF _{chronisch} vs. AHF _{de novo} n (%)				0,376
Chronisch	183 (75,9)	112 (80,0)	15 (88,2)	
De novo	58 (24,1)	28 (20,0)	2 (11,8)	
Diabetes mellitus, n (%)	100 (38,3)	73 (48,0)	13 (65)	0,020
KHK, n (%)	102 (39,2)	78 (53,1)	10 (50,0)	0,023
pAVK, n (%)	18 (6,9)	30 (20,5)	0 (0,0)	<0,001
CKD, n (%)	97 (37,0)	79 (53,0)	11 (55,0)	0,004

Appendix

Grad peripherer Ödeme, n (%)				<0,001
Keine	62 (25,7)	30 (21,1)	1 (5,3)	
Leicht	65 (27,0)	37 (26,1)	1 (5,3)	
Mäßig	91 (37,8)	52 (36,6)	7 (36,8)	
Hochgradig	93 (23,1)	23 (16,2)	10 (52,6)	
Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme, Median (Q1; Q3)				
sCr [mg/dl]	1,2 (1,0; 1,6)	1,5 (1,1; 1,8)	1,4 (1,0; 2,1)	0,013
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	52 (38; 70)	43 (31; 62)	39 (29; 63)	0,022
BUN [mg/dl]	23 (17; 34)	27 (19; 37)	34 (22; 50)	0,011
BUN/Crea-Ratio	19 (15; 23)	20 (15; 24)	24 (19; 30)	0,015

Tabelle 39: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* oder *Echtes WRF* – Surrogatparameter NT-proBNP-Reduktion

	<i>Kein WRF</i> (n=268)	<i>Pseudo-WRF</i> (n=84)	<i>Echtes WRF</i> (n=93)	p-Wert
Diabetes mellitus, n (%)	105 (40,4)	33 (39,8)	50 (54,3)	0,052
Arterielle Hypertonie, n (%)	214 (81,4)	70 (84,3)	83 (93,3)	0,028
KHK, n (%)	100 (38,9)	42 (50,6)	47 (52,2)	0,036
Vorhofflimmern, n (%)	130 (49,6)	30 (35,7)	48 (52,2)	0,051
pAVK, n (%)	25 (10,0)	15 (18,5)	16 (18,0)	0,049
CKD, n (%)	93 (36,5)	37 (45,1)	52 (56,5)	0,003
NT-proBNP bei Aufnahme [pg/ml], Median (Q1; Q3)	4145 (2116; 8493)	6619 (3002; 13923)	3527 (2039; 10790)	0,002
Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme, Median (Q1; Q3)				
sCr [mg/dl]	1,2 (1,0; 1,6)	1,4 (1,0; 1,8)	1,5 (1,1; 2,0)	0,002
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	52 (36; 69)	47 (32; 65)	41 (29; 58)	0,008
BUN [mg/dl]	22 (17; 35)	25 (19; 33)	29 (20; 44)	0,004

Tabelle 40: Ausgewählte Patient:innen-Charakteristika bei Aufnahme je nach Vorliegen von *Kein WRF*, *Pseudo-WRF* oder *Echtes WRF* – Surrogatparameter Hämokonzentration

	<i>Kein WRF</i> (n=373)	<i>Pseudo-WRF</i> (n=119)	<i>Echtes WRF</i> (n=112)	p-Wert
Arterielle Hypertonie, n (%)	298 (81,6)	103 (87,9)	98 (89,9)	0,057
KHK, n (%)	140 (39,1)	61 (52,6)	61 (56,0)	0,001
pAVK, n (%)	33 (9,4)	14 (12,4)	23 (21,1)	0,005
CKD, n (%)	123 (34,6)	61 (52,6)	58 (51,8)	< 0,001
NT-proBNP bei Aufnahme [pg/ml], Median (Q1; Q3)	4038 (1824; 8486)	5382 (2148; 10946)	5491 (1986; 10118)	0,280
Nierenfunktionsparameter bei Aufnahme, Median (Q1; Q3)				
sCr [mg/dl]	1,2 (1,0; 1,6)	1,5 (1,0; 1,9)	1,5 (1,1; 2,0)	< 0,001
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	51 (38; 69)	42 (31; 63)	41 (29; 58)	< 0,001
BUN [mg/dl]	23 (17; 34)	28 (19; 38)	28 (21; 40)	0,005

6. Literatur

1. Gounden V, B.H., Jialal I. *Renal Function Tests*. StatPearls [Internet] 2021 Jul 20 2020 [cited 2021 4. Juli]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>.
2. Störk, S., R. Handrock, J. Jacob, J. Walker, F. Calado, R. Lahoz, S. Hupfer, and S. Klebs, *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2017. **106**(11): p. 913-922.
3. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 2019. **3. Auflage**.
4. Kaduszkiewicz H, G.B., Eisele M, et al. , *Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung*. In: *Klauber J, Günster C, Gerste B, editors. Versorgungs-Report 2013/14: Depression*. Stuttgart: Schattauer, 2014: p. p. 209–229.
5. Gerber, Y., S.A. Weston, M.M. Redfield, A.M. Chamberlain, S.M. Manemann, R. Jiang, J.M. Killian, and V.L. Roger, *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. *JAMA Intern Med*, 2015. **175**(6): p. 996-1004.
6. Maggioni, A.P., U. Dahlstrom, G. Filippatos, O. Chioncel, M. Crespo Leiro, J. Drozd, F. Fruhwald, L. Gullestad, D. Logeart, G. Fabbri, R. Urso, M. Metra, J. Parissis, H. Persson, P. Ponikowski, M. Rauchhaus, A.A. Voors, O.W. Nielsen, F. Zannad, L. Tavazzi, and C. Heart Failure Association of the European Society of, *EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)*. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(7): p. 808-17.
7. Pocock, S.J., C.A. Ariti, J.J. McMurray, A. Maggioni, L. Kober, I.B. Squire, K. Swedberg, J. Dobson, K.K. Poppe, G.A. Whalley, R.N. Doughty, and F. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart, *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(19): p. 1404-13.
8. Levy, D., S. Kenchaiah, M.G. Larson, E.J. Benjamin, M.J. Kupka, K.K.L. Ho, J.M. Murabito, and R.S. Vasan, *Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(18): p. 1397-1402.
9. Roger, V.L., S.A. Weston, M.M. Redfield, J.P. Hellermann-Homan, J. Killian, B.P. Yawn, and S.J. Jacobsen, *Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population*. *Jama*, 2004. **292**(3): p. 344-50.
10. Go, A.S., D. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin, J.D. Berry, W.B. Borden, D.M. Bravata, S. Dai, E.S. Ford, C.S. Fox, S. Franco, H.J. Fullerton, C. Gillespie, S.M. Hailpern, J.A. Heit, V.J. Howard, M.D. Huffman, B.M. Kissela, S.J. Kittner, D.T. Lackland, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, D. Magid, G.M. Marcus, A. Marelli, D.B. Matchar, D.K. McGuire, E.R. Mohler, C.S. Moy, M.E. Mussolino, G. Nichol, N.P. Paynter, P.J. Schreiner, P.D. Sorlie, J. Stein, T.N. Turan, S.S. Virani, N.D. Wong, D. Woo, and M.B. Turner, *Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
11. Lin, A.H., J.C. Chin, N.M. Sicignano, and A.M. Evans, *Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure*. *Mil Med*, 2017. **182**(9): p. e1932-e1937.

Appendix

12. Ahmed, A. and R.C. Campbell, *Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure*. Heart failure clinics, 2008. **4**(4): p. 387-399.
13. Romero-González, G., S. Ravassa, O. González, I. Lorenzo, M.A. Rojas, I. García-Trigo, N. García-Fernández, J. Lavilla, P.L. Martín, B. López, A. González, F.J. Beaumont, G. San José, M.U. Moreno, N. Ania, E. Osacar, P. Amézqueta, and J. Díez, *Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action*. Nefrología, 2020. **40**(3): p. 223-236.
14. Preeti, J., M. Alexandre, I. Pupalan, T.C. Merlin, and R. Claudio, *Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction - A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome*. Curr Cardiol Rev, 2016. **12**(3): p. 186-94.
15. Udani, S.M. and J.L. Koyner, *The effects of heart failure on renal function*. Cardiol Clin, 2010. **28**(3): p. 453-65.
16. Metra, M., S. Nodari, G. Parrinello, T. Bordonali, S. Bugatti, R. Danesi, B. Fontanella, C. Lombardi, P. Milani, G. Verzura, G. Cotter, H. Dittrich, B.M. Massie, and L. Dei Cas, *Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(2): p. 188-95.
17. Damman, K., M.A. Valente, A.A. Voors, C.M. O'Connor, D.J. van Veldhuisen, and H.L. Hillege, *Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis*. Eur Heart J, 2014. **35**(7): p. 455-69.
18. Ponikowski, P., A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, V. Falk, J.R. Gonzalez-Juanatey, V.P. Harjola, E.A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J.T. Parissis, B. Pieske, J.P. Riley, G.M.C. Rosano, L.M. Ruilope, F. Ruschitzka, F.H. Rutten, P. van der Meer, and E.S.C.S.D. Group, *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
19. Goyal, P., Z.I. Almarzooq, E.M. Horn, M.G. Karas, I. Sobol, R.V. Swaminathan, D.N. Feldman, R.M. Minutello, H.S. Singh, G.W. Bergman, S.C. Wong, and L.K. Kim, *Characteristics of Hospitalizations for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. Am J Med, 2016. **129**(6): p. 635.e15-26.
20. Lenzen, M.J., W.J.M. Scholte op Reimer, E. Boersma, P.J.M.J. Vantrimpont, F. Follath, K. Swedberg, J. Cleland, and M. Komajda, *Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey*. European Heart Journal, 2004. **25**(14): p. 1214-1220.
21. Störk, S., H.W. Hense, C. Zentgraf, I. Uebelacker, R. Jahns, G. Ertl, and C.E. Angermann, *Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure A prospective cohort study*. European Journal of Heart Failure, 2008. **10**(12): p. 1236-1245.
22. Ho, J.E., P. Gona, M.J. Pencina, J.V. Tu, P.C. Austin, R.S. Vasan, W.B. Kannel, R.B. D'Agostino, D.S. Lee, and D. Levy, *Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1734-41.
23. Lee, D.S., P. Gona, R.S. Vasan, M.G. Larson, E.J. Benjamin, T.J. Wang, J.V. Tu, and D. Levy, *Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3070-3077.

Appendix

24. Ahmad, T., K. Jackson, V.S. Rao, W.H.W. Tang, M.A. Brisco-Bacik, H.H. Chen, G.M. Felker, A.F. Hernandez, C.M. O'Connor, V.S. Sabbisetti, J.V. Bonventre, F.P. Wilson, S.G. Coca, and J.M. Testani, *Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury*. *Circulation*, 2018. **137**(19): p. 2016-2028.
25. Savarese, G. and L.H. Lund, *Global Public Health Burden of Heart Failure*. *Cardiac failure review*, 2017. **3**(1): p. 7-11.
26. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart, F., *The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1750-7.
27. Hendricks, V., S. Schmidt, A. Vogt, D. Gysan, V. Latz, I. Schwang, R. Griebenow, and R. Riedel, *Case management program for patients with chronic heart failure: effectiveness in terms of mortality, hospital admissions and costs*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(15): p. 264-70.
28. Störk, S., R. Handrock, J. Jacob, J. Walker, F. Calado, R. Lahoz, S. Hupfer, and S. Klebs, *Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study*. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2017. **106**(11): p. 923-932.
29. Farmakis, D., J. Parissis, George Papingiotis, and G. Filippatos, *Acute heart failure: Epidemiology, classification, and pathophysiology*. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care*. Vol. 2 ed. 2018: Oxford University Press.
30. Hummel, A., K. Empen, M. Dörr, and S.B. Felix, *De Novo Acute Heart Failure and Acutely Decompensated Chronic Heart Failure*. *Dtsch Arztebl International*, 2015. **112**(17): p. 298-310.
31. Xanthopoulos, A., J. Butler, J. Parissis, E. Polyzogopoulou, J. Skoularigis, and F. Triposkiadis, *Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities*. *Heart Failure Reviews*, 2020. **25**(6): p. 907-916.
32. West, R., L. Liang, G.C. Fonarow, R. Kociol, R.M. Mills, C.M. O'Connor, and A.F. Hernandez, *Characterization of heart failure patients with preserved ejection fraction: a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry*. *European journal of heart failure*, 2011. **13**(9): p. 945-952.
33. Yancy, C.W., M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D.E. Casey, M.H. Drazner, G.C. Fonarow, S.A. Geraci, T. Horwich, J.L. Januzzi, M.R. Johnson, E.K. Kasper, W.C. Levy, F.A. Masoudi, P.E. McBride, J.J.V. McMurray, J.E. Mitchell, P.N. Peterson, B. Riegel, F. Sam, L.W. Stevenson, W.H.W. Tang, E.J. Tsai, and B.L. Wilkoff, *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. e240-e327.
34. Cowie, M.R., S.D. Anker, J.G.F. Cleland, G.M. Felker, G. Filippatos, T. Jaarsma, P. Jourdain, E. Knight, B. Massie, P. Ponikowski, and J. Lopez-Sendon, *Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization*. *ESC Heart Fail*, 2014. **1**(2): p. 110-145.
35. Younis, A., W. Mulla, R. Goldkorn, R. Klempfner, Y. Peled, M. Arad, D. Freimark, and I. Goldenberg, *Differences in Mortality of New-Onset (De-Novo) Acute Heart Failure Versus Acute Decompensated Chronic Heart Failure*. *Am J Cardiol*, 2019. **124**(4): p. 554-559.
36. McIlvennan, C.K. and L.A. Allen, *Palliative care in patients with heart failure*. *Bmj*, 2016. **353**: p. i1010.
37. Ziaeian, B. and G.C. Fonarow, *Epidemiology and aetiology of heart failure*. *Nat Rev Cardiol*, 2016. **13**(6): p. 368-78.
38. Störk, S., F. Peters-Klimm, J. Bleek, R. Ninic, and A. Klöss, *Sektorübergreifende Versorgung bei Herzinsuffizienz, in Krankenhaus-Report 2021:*

- Versorgungsketten – Der Patient im Mittelpunkt*, J. Klauber, et al., Editors. 2021, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 109-130.
39. Hancock, H.C., H. Close, J.M. Mason, J.J. Murphy, A. Fuat, R. Singh, E. Wood, M. de Belder, G. Brennan, N. Hussain, N. Kumar, D. Wilson, and A.P.S. Hungin, *High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study*. *European journal of heart failure*, 2013. **15**(2): p. 158-165.
 40. Neumann, T., J. Biermann, A. Neumann, J. Wasem, G. Ertl, R. Dietz, and R. Erbel, *Herzinsuffizienz*. *Dtsch Arztebl International*, 2009. **106**(16): p. 269-275.
 41. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen)*. 2021 [cited 2021 31.12]; Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=88154702&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=550&p_indsp=569&p_ityp=H&p_fid=.
 42. Alla, F., F. Zannad, and G. Filippatos, *Epidemiology of acute heart failure syndromes*. *Heart Failure Reviews*, 2007. **12**(2): p. 91-95.
 43. Fonarow, G.C., W.T. Abraham, N.M. Albert, W.G. Stough, M. Gheorghiade, B.H. Greenberg, C.M. O'Connor, K. Pieper, J.L. Sun, C.W. Yancy, and J.B. Young, *Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(8): p. 847-54.
 44. Cowie, M.R., S.D. Anker, J.G.F. Cleland, G.M. Felker, G. Filippatos, T. Jaarsma, P. Jourdain, E. Knight, B. Massie, P. Ponikowski, and J. López-Sendón, *Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization*. *ESC Heart Failure*, 2014. **1**(2): p. 110-145.
 45. Cleland, J.G., T. McDonagh, A.S. Rigby, A. Yassin, T. Whittaker, and H.J. Dargie, *The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009*. *Heart*, 2011. **97**(11): p. 876-86.
 46. Allen, C.J., K. Guha, and R. Sharma, *How to Improve Time to Diagnosis in Acute Heart Failure - Clinical Signs and Chest X-ray*. *Cardiac failure review*, 2015. **1**(2): p. 69-74.
 47. Wang, C.S., J.M. FitzGerald, M. Schulzer, E. Mak, and N.T. Ayas, *Does This Dyspneic Patient in the Emergency Department Have Congestive Heart Failure?* *JAMA*, 2005. **294**(15): p. 1944-1956.
 48. Martinez-Rumayor, A.A., J. Vazquez, S.U. Rehman, and J.L. Januzzi, *Relative value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and radiographic standards for the diagnostic evaluation of heart failure in acutely dyspneic subjects*. *Biomarkers*, 2010. **15**(2): p. 175-82.
 49. Collins, S.P., C.J. Lindsell, A.B. Storrow, and W.T. Abraham, *Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure*. *Ann Emerg Med*, 2006. **47**(1): p. 13-8.
 50. Muzzarelli, S., G. Leibundgut, M.T. Maeder, H. Rickli, R. Handschin, M. Gutmann, U. Jeker, P. Buser, M. Pfisterer, and H.-P. Brunner-La Rocca, *Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure*. *American Heart Journal*, 2010. **160**(2): p. 308-314.
 51. Störk, S.A., Christiane Bauersachs, Johann Frantz, Stefan, *Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten – eine interdisziplinäre Herausforderung*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021. **146**(05): p. 309-316.
 52. Investigators, S., S. Yusuf, B. Pitt, C.E. Davis, W.B. Hood, Jr., and J.N. Cohn, *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(10): p. 685-91.

53. *Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(5): p. 293-302.
54. *Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure*. New England Journal of Medicine, 1987. **316**(23): p. 1429-1435.
55. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure*. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
56. Konstam, M.A., J.D. Neaton, K. Dickstein, H. Drexler, M. Komajda, F.A. Martinez, G.A.J. Riegger, W. Malbecq, R.D. Smith, S. Guptha, and P.A. Poole-Wilson, *Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial*. The Lancet, 2009. **374**(9704): p. 1840-1848.
57. Young, J.B., M.E. Dunlap, M.A. Pfeffer, J.L. Probstfield, A. Cohen-Solal, R. Dietz, C.B. Granger, J. Hradec, J. Kuch, R.S. McKelvie, J.J. McMurray, E.L. Michelson, B. Olofsson, J. Ostergren, P. Held, S.D. Solomon, S. Yusuf, and K. Swedberg, *Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials*. Circulation, 2004. **110**(17): p. 2618-26.
58. Ferrari, R., M. Böhm, J.G.F. Cleland, W.J.S. Paulus, B. Pieske, C. Rapezzi, and L. Tavazzi, *Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas*. European Journal of Heart Failure, 2015. **17**(7): p. 665-671.
59. Maggioni, A.P., S.D. Anker, U. Dahlström, G. Filippatos, P. Ponikowski, F. Zannad, O. Amir, O. Chioncel, M.C. Leiro, J. Drozd, A. Erglis, E. Fazlibegovic, C. Fonseca, F. Fruhwald, P. Gatzov, E. Goncalvesova, M. Hassanein, J. Hradec, A. Kavoliuniene, M. Lainscak, D. Logeart, B. Merkely, M. Metra, H. Persson, P. Seferovic, A. Temizhan, D. Tousoulis, L. Tavazzi, and o.b.o.t.H.F.A.o.t. ESC, *Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry*. European Journal of Heart Failure, 2013. **15**(10): p. 1173-1184.
60. Ronco, C., M. Cicoira, and P.A. McCullough, *Cardiorenal Syndrome Type 1: Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(12): p. 1031-1042.
61. Ronco, C., P. McCullough, S.D. Anker, I. Anand, N. Aspromonte, S.M. Bagshaw, R. Bellomo, T. Berl, I. Bobek, D.N. Cruz, L. Daliento, A. Davenport, M. Haapio, H. Hillege, A.A. House, N. Katz, A. Maisel, S. Mankad, P. Zanco, A. Mebazaa, A. Palazzuoli, F. Ronco, A. Shaw, G. Sheinfeld, S. Soni, G. Vescovo, N. Zamperetti, P. Ponikowski, and g. Acute Dialysis Quality Initiative consensus, *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative*. European heart journal, 2010. **31**(6): p. 703-711.
62. Bellomo, R., C. Ronco, J.A. Kellum, R.L. Mehta, P. Palevsky, and A.w. the, *Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Critical Care, 2004. **8**(4): p. R204.
63. Mehta, R.L., J.A. Kellum, S.V. Shah, B.A. Molitoris, C. Ronco, D.G. Warnock, A. Levin, and N. the Acute Kidney Injury, *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Critical Care, 2007. **11**(2): p. R31.
64. Group, K.D.I.G.O.K.A.K.I.W., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Kidney inter. , Suppl. 2012. **2**: p. 1–138.

Appendix

65. Khwaja, A. and A. Khwaja, *KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury*. Nephron Clinical Practice, 2012. **120**(4): p. c179-c184.
66. Damman, K. and J.M. Testani, *The kidney in heart failure: an update*. Eur Heart J, 2015. **36**(23): p. 1437-44.
67. Fudim, M., R. Loungani, S.M. Doerfler, A. Coles, S.J. Greene, L.B. Cooper, M. Fiuzat, C.M. O'Connor, J.G. Rogers, and R.J. Mentz, *Worsening renal function during decongestion among patients hospitalized for heart failure: Findings from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial*. Am Heart J, 2018. **204**: p. 163-173.
68. Metra, M., G. Cotter, S. Senger, C. Edwards, J.G. Cleland, P. Ponikowski, G.C. Cursack, O. Milo, J.R. Teerlink, M.M. Givertz, C.M. O'Connor, H.C. Dittrich, D.M. Bloomfield, A.A. Voors, and B.A. Davison, *Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data*. Circ Heart Fail, 2018. **11**(5): p. e004644.
69. Breidthardt, T., Z.M. Weidmann, R. Twerenbold, C. Gantenbein, F. Stallone, K. Rentsch, M. Rubini Gimenez, N. Kozhuharov, Z. Sabti, D. Breitenbucher, K. Wildi, C. Puelacher, U. Honegger, M. Wagener, C. Schumacher, P. Hillinger, S. Osswald, and C. Mueller, *Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(2): p. 226-236.
70. Testani, J.M., B.D. McCauley, J. Chen, M. Shumski, and R.P. Shannon, *Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions*. Cardiology, 2010. **116**(3): p. 206-12.
71. AO, H., *BUN and Creatinine*, in *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, H.W. Walker HK, Hurst JW, editors, Editor. 1990, Butterworths: Boston.
72. Shahbaz H, G.M. *Creatinine Clearance*. StatPearls 2021 26.07.2021 [cited 2021 07.11.2021]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>.
73. Samra, M. and A.C. Abcar, *False estimates of elevated creatinine*. The Permanente journal, 2012. **16**(2): p. 51-52.
74. Gowda, S., P.B. Desai, S.S. Kulkarni, V.V. Hull, A.A.K. Math, and S.N. Vernekar, *Markers of renal function tests*. North American journal of medical sciences, 2010. **2**(4): p. 170-173.
75. Galle, J., *Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(33-34): p. [4].
76. Fernandez-Prado, R., E. Castillo-Rodriguez, F.J. Velez-Arribas, C. Gracia-Iguacel, and A. Ortiz, *Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation*. The American Journal of Medicine, 2016. **129**(12): p. 1259-1263.
77. Levey, A.S., J.P. Bosch, J.B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, D. Roth, and f.t.M.o.D.i.R.D.S. Group*, *A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation*. Annals of Internal Medicine, 1999. **130**(6): p. 461-470.
78. Smilde, T.D.J., D.J.v. Veldhuisen, G. Navis, A.A. Voors, and H.L. Hillege, *Drawbacks and Prognostic Value of Formulas Estimating Renal Function in Patients With Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction*. Circulation, 2006. **114**(15): p. 1572-1580.
79. Poggio, E.D., P.C. Nef, X. Wang, T. Greene, F. Van Lente, V.W. Dennis, and P.M. Hall, *Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Equations in Estimating GFR in Ill Hospitalized Patients*. American Journal of Kidney Diseases, 2005. **46**(2): p. 242-252.

Appendix

80. Earley, A., D. Miskulin, E.J. Lamb, A.S. Levey, and K. Uhlig, *Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization: A Systematic Review*. *Annals of Internal Medicine*, 2012. **156**(11): p. 785-795.
81. White, S.L., K.R. Polkinghorne, R.C. Atkins, and S.J. Chadban, *Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. **55**(4): p. 660-670.
82. Matsushita, K., M. Tonelli, A. Lloyd, A.S. Levey, J. Coresh, and B.R. Hemmelgarn, *Clinical Risk Implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Compared With the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Estimated GFR*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012. **60**(2): p. 241-249.
83. Kociol, R.D., M.A. Greiner, B.G. Hammill, H. Phatak, G.C. Fonarow, L.H. Curtis, and A.F. Hernandez, *Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(12): p. 1786-93.
84. Forman, D.E., J. Butler, Y. Wang, W.T. Abraham, C.M. O'Connor, S.S. Gottlieb, E. Loh, B.M. Massie, M.W. Rich, L.W. Stevenson, J.B. Young, and H.M. Krumholz, *Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **43**(1): p. 61-67.
85. Cowie, M.R., M. Komajda, T. Murray-Thomas, J. Underwood, B. Ticho, and o.b.o.t.P. Investigators, *Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)*. *European Heart Journal*, 2006. **27**(10): p. 1216-1222.
86. Klein, L., B.M. Massie, J.D. Leimberger, C.M. O'Connor, I.L. Piña, K.F. Adams, Jr., R.M. Califf, and M. Gheorghiuade, *Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF)*. *Circ Heart Fail*, 2008. **1**(1): p. 25-33.
87. Testani, J.M., S.G. Coca, B.D. McCauley, R.P. Shannon, and S.E. Kimmel, *Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes*. *Eur J Heart Fail*, 2011. **13**(8): p. 877-84.
88. Verdiani, V., V. Lastrucci, and C. Nozzoli, *Worsening Renal Function in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: Risk Factors and Prognostic Significances*. *International Journal of Nephrology*, 2011. **2011**: p. 785974.
89. Newsome, B.B., D.G. Warnock, W.M. McClellan, C.A. Herzog, C.I. Kiefe, P.W. Eggers, and J.J. Allison, *Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(6): p. 609-16.
90. Hosten AO, Walker HK, H.W., Hurst JW, editors., *BUN and Creatinine*. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, 1990. **3rd edition**. **Boston: Butterworths**(3rd edition).
91. Brisco, M.A., S.G. Coca, J. Chen, A.T. Owens, B.D. McCauley, S.E. Kimmel, and J.M. Testani, *Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(2): p. 233-9.

Appendix

92. Murata, A., T. Kasai, Y. Matsue, H. Matsumoto, S. Yatsu, T. Kato, S. Suda, M. Hiki, A. Takagi, and H. Daida, *Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure*. *Heart and Vessels*, 2018. **33**(8): p. 877-885.
93. Gotsman, I., D. Zwas, D. Planer, D. Admon, C. Lotan, and A. Keren, *The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure*. *Medicine (Baltimore)*, 2010. **89**(4): p. 197-203.
94. Ural, D., Y. Çavuşoğlu, M. Eren, K. Karaüzüm, A. Temizhan, M.B. Yılmaz, M. Zoghi, K. Ramassubu, and B. Bozkurt, *Diagnosis and management of acute heart failure*. *Anatolian journal of cardiology*, 2015. **15**(11): p. 860-889.
95. Frea, S., S. Pidello, F.G. Canavosio, V. Bovolo, M. Botta, S. Bergerone, and F. Gaita, *Clinical Assessment of Hypoperfusion in Acute Heart Failure— Evergreen or Antique? –*. *Circulation Journal*, 2015. **79**(2): p. 398-405.
96. Nohria, A., S.W. Tsang, J.C. Fang, E.F. Lewis, J.A. Jarcho, G.H. Mudge, and L.W. Stevenson, *Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(10): p. 1797-804.
97. Nohria, A., V. Hasselblad, A. Stebbins, D.F. Pauly, G.C. Fonarow, M. Shah, C.W. Yancy, R.M. Califf, L.W. Stevenson, and J.A. Hill, *Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(13): p. 1268-74.
98. Mullens, W., Z. Abrahams, G.S. Francis, G. Sokos, D.O. Taylor, R.C. Starling, J.B. Young, and W.H.W. Tang, *Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(7): p. 589-596.
99. Bock, J.S. and S.S. Gottlieb, *Cardiorenal Syndrome*. *Circulation*, 2010. **121**(23): p. 2592-2600.
100. Damman, K., V.M. van Deursen, G. Navis, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen, and H.L. Hillege, *Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **53**(7): p. 582-588.
101. Doty, J.M., B.H. Saggi, H.J. Sugerman, C.R. Blocher, R. Pin, I. Fakhry, T.W. Gehr, and D.A. Sica, *Effect of increased renal venous pressure on renal function*. *The Journal of trauma*, 1999. **47**(6): p. 1000-1003.
102. Núñez, J., G. Miñana, E. Santas, and V. Bertomeu-González, *Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms*. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*.
103. Mullens, W., Z. Abrahams, H.N. Skouri, G.S. Francis, D.O. Taylor, R.C. Starling, E. Paganini, and W.H. Tang, *Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function?* *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(3): p. 300-6.
104. Metra, M., G. Cotter, M. Gheorghiade, L. Dei Cas, and A.A. Voors, *The role of the kidney in heart failure*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(17): p. 2135-42.
105. Milo, O., G. Cotter, E. Kaluski, A. Brill, A. Blatt, R. Krakover, Z. Vered, and R. Hershkoviz, *Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes*. *The American Journal of Cardiology*, 2003. **92**(2): p. 222-226.
106. Colombo, P.C., D. Onat, A. Harxhi, R.T. Demmer, Y. Hayashi, S. Jelic, T.H. LeJemtel, L. Bucciarelli, M. Keschull, P. Papapanou, N. Uriel, A.M. Schmidt, H.N. Sabbah, and U.P. Jorde, *Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation*. *European Heart Journal*, 2013. **35**(7): p. 448-454.

Appendix

107. Damman, K., A.A. Voors, G. Navis, D.J. van Veldhuisen, and H.L. Hillege, *The cardiorenal syndrome in heart failure*. Prog Cardiovasc Dis, 2011. **54**(2): p. 144-53.
108. Aghel, A., K. Shrestha, W. Mullens, A. Borowski, and W.H.W. Tang, *Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure*. Journal of Cardiac Failure, 2010. **16**(1): p. 49-54.
109. Damman, K., S. Masson, H.L. Hillege, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen, P. Rossignol, G. Proietti, S. Barbuzzi, G.L. Nicolosi, L. Tavazzi, A.P. Maggioni, and R. Latini, *Tubular Damage and Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure*. JACC: Heart Failure, 2013. **1**(5): p. 417-424.
110. Maisel, A.S., N. Wettersten, D.J. van Veldhuisen, C. Mueller, G. Filippatos, R. Nowak, C. Hogan, M.C. Kontos, C.M. Cannon, G.A. Müller, R. Birkhahn, P. Clopton, P. Taub, G.M. Vilke, K. McDonald, N. Mahon, J. Nuñez, C. Briguori, C. Passino, and P.T. Murray, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalizations: The AKINESIS Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(13): p. 1420-1431.
111. Testani, J.M. and M.A. Brisco, *Plasma NGAL: So, it Really Is Just Expensive Creatinine!* Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(13): p. 1432-1434.
112. Mewton, N., N. Girerd, J.J. Boffa, C. Courivaud, R. Isnard, L. Juillard, N. Lamblin, M. Legrand, D. Logeart, C. Mariat, E. Meune, P. Sabouret, L. Sebbag, and P. Rossignol, *Practical management of worsening renal function in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: Statement from a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology*. Arch Cardiovasc Dis, 2020. **113**(10): p. 660-670.
113. Yamada, T., H. Ueyama, N. Chopra, T. Yamaji, K. Azushima, R. Kobayashi, S. Kinguchi, S. Urate, T. Suzuki, E. Abe, Y. Saigusa, H. Wakui, P. Partridge, A. Burger, C.A. Bravo, M.A. Rodriguez, J. Ivey-Miranda, K. Tamura, J. Testani, and S. Coca, *Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure*. Kidney Int Rep, 2020. **5**(9): p. 1486-1494.
114. Metra, M., B. Davison, L. Bettari, H. Sun, C. Edwards, V. Lazzarini, B. Piovanelli, V. Carubelli, S. Bugatti, C. Lombardi, G. Cotter, and L.D. Cas, *Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure?* Circulation: Heart Failure, 2012. **5**(1): p. 54-62.
115. Lala, A., S.E. McNulty, R.J. Mentz, S.M. Dunlay, J.M. Vader, O.F. AbouEzzeddine, A.D. DeVore, P. Khazanie, M.M. Redfield, S.R. Goldsmith, B.A. Bart, K.J. Anstrom, G.M. Felker, A.F. Hernandez, and L.W. Stevenson, *Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF)*. Circ Heart Fail, 2015. **8**(4): p. 741-8.
116. Drazner, M.H., J.E. Rame, L.W. Stevenson, and D.L. Dries, *Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 574-81.
117. Lucas, C., W. Johnson, M.A. Hamilton, G.C. Fonarow, M.A. Woo, C.M. Flavell, J.A. Creaser, and L.W. Stevenson, *Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure*. American Heart Journal, 2000. **140**(6): p. 840-847.

Appendix

118. Luchner, A., S. Holmer, H. Schunkert, and G.A. Riegger, *Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik*. Dtsch Arztebl International, 2003. **100**(50): p. A-3314.
119. Maisel, A.S., W.F. Peacock, N. McMullin, R. Jesse, G.C. Fonarow, J. Wynne, and R.M. Mills, *Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(7): p. 534-40.
120. Luchner, A., C. Birner, and U. Laufs, *BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden erwachsen*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(41): p. [10].
121. Jug, B., M. Sebestjen, M. Sabovic, M. Pohar, and I. Keber, *Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure*. Wien Klin Wochenschr, 2009. **121**(21-22): p. 700-6.
122. Takase, H. and Y. Dohi, *Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship*. Eur J Clin Invest, 2014. **44**(3): p. 303-8.
123. Lorgis, L., Y. Cottin, N. Danchin, L. Mock, P. Sicard, P. Buffet, I. Huillier, C. Richard, J.C. Beer, C. Touzery, P. Gambert, M. Zeller, and R.s.w.g. on behalf of the, *Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute myocardial infarction*. Heart, 2011. **97**(7): p. 551.
124. Metra, M., S. Nodari, G. Parrinello, C. Specchia, L. Brentana, P. Rocca, F. Fracassi, T. Bordonali, P. Milani, R. Danesi, G. Verzura, E. Chiari, and L.D. Cas, *The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T*. European Journal of Heart Failure, 2007. **9**(8): p. 776-786.
125. Richards, M. and R.W. Troughton, *NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring*. European Journal of Heart Failure, 2004. **6**(3): p. 351-354.
126. Logeart, D., G. Thabut, P. Jourdain, C. Chavelas, P. Beyne, F. Beauvais, E. Bouvier, and A.C. Solal, *Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(4): p. 635-641.
127. Verdiani, V., A. Ognibene, M.S. Rutili, C. Lombardo, F. Bacci, A. Terreni, and C. Nozzoli, *NT-ProBNP reduction percentage during hospital stay predicts long-term mortality and readmission in heart failure patients*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008. **9**(7): p. 694-9.
128. Bayes-Genis, A., L. Lopez, E. Zapico, C. Cotes, M. Santalo, J. Ordonez-Llanos, and J. Cinca, *NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality*. J Card Fail, 2005. **11**(5 Suppl): p. S3-8.
129. Darawsha, W., S. Chirmicci, A. Solomonica, M. Wattad, M. Kaplan, B.F. Makhoul, Z.A. Abassi, Z.S. Azzam, and D. Aronson, *Discordance Between Hemoconcentration and Clinical Assessment of Decongestion in Acute Heart Failure*. Journal of Cardiac Failure, 2016. **22**(9): p. 680-688.
130. Greene, S.J., M. Gheorghide, M. Vaduganathan, A.P. Ambrosy, R.J. Mentz, H. Subacius, A.P. Maggioni, S. Nodari, M.A. Konstam, J. Butler, G. Filippatos, and o.b.o.t.E.T. investigators, *Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial*. European Journal of Heart Failure, 2013. **15**(12): p. 1401-1411.
131. Testani, J.M., M.A. Brisco, J. Chen, B.D. McCauley, C.R. Parikh, and W.H.W. Tang, *Timing of Hemoconcentration During Treatment of Acute Decompensated*

- Heart Failure and Subsequent Survival: Importance of Sustained Decongestion.* Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(6): p. 516-524.
132. Vaduganathan, M., S.J. Greene, G.C. Fonarow, A.A. Voors, J. Butler, and M. Gheorghiade, *Hemoconcentration-guided Diuresis in Heart Failure.* The American Journal of Medicine, 2014. **127**(12): p. 1154-1159.
 133. Oh, J., S.-M. Kang, N. Hong, J.-C. Youn, S. Han, E.-S. Jeon, M.-C. Cho, J.-J. Kim, B.-S. Yoo, S.C. Chae, B.-H. Oh, D.-J. Choi, M.-M. Lee, and K.-H. Ryu, *Hemoconcentration is a good prognostic predictor for clinical outcomes in acute heart failure: Data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry.* International Journal of Cardiology, 2013. **168**(5): p. 4739-4743.
 134. Blair, J.E.A., P.S. Pang, R.W. Schrier, M. Metra, B. Traver, T. Cook, U. Campia, A. Ambrosy, J.C. Burnett, Jr, L. Grinfeld, A.P. Maggioni, K. Swedberg, J.E. Udelson, F. Zannad, M.A. Konstam, M. Gheorghiade, and o.b.o.t.E. Investigators, *Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial.* European Heart Journal, 2011. **32**(20): p. 2563-2572.
 135. Amsalem, Y., M. Garty, R. Schwartz, A. Sandach, S. Behar, A. Caspi, S. Gottlieb, D. Ezra, B.S. Lewis, and J. Leor, *Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure.* Eur Heart J, 2008. **29**(8): p. 1029-36.
 136. Lofman, I., K. Szummer, I. Hagerman, U. Dahlstrom, L.H. Lund, and T. Jernberg, *Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients.* Open Heart, 2016. **3**(1): p. e000324.
 137. Gheorghiade, M. and G. Filippatos, *Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry.* European Heart Journal Supplements, 2005. **7**(suppl_B): p. B13-B19.
 138. Maggioni, A.P., U. Dahlström, G. Filippatos, O. Chioncel, M.C. Leiro, J. Drozd, F. Fruhwald, L. Gullestad, D. Logeart, M. Metra, J. Parissis, H. Persson, P. Ponikowski, M. Rauchhaus, A. Voors, O.W. Nielsen, F. Zannad, L. Tavazzi, and E.S.C. on behalf of the Heart Failure Association of the, *EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot).* European Journal of Heart Failure, 2010. **12**(10): p. 1076-1084.
 139. Adams, K.F., Jr., G.C. Fonarow, C.L. Emerman, T.H. LeJemtel, M.R. Costanzo, W.T. Abraham, R.L. Berkowitz, M. Galvao, and D.P. Horton, *Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).* Am Heart J, 2005. **149**(2): p. 209-16.
 140. Khan, M.S., A. Samman Tahhan, M. Vaduganathan, S.J. Greene, A. Alrohaibani, S.D. Anker, O. Vardeny, G.C. Fonarow, and J. Butler, *Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials.* European Journal of Heart Failure, 2020. **22**(6): p. 1032-1042.
 141. Hancock, H.C., H. Close, J.M. Mason, J.J. Murphy, A. Fuat, R. Singh, E. Wood, M. de Belder, G. Brennan, N. Hussain, N. Kumar, D. Wilson, and A.P. Hungin, *High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study.* Eur J Heart Fail, 2013. **15**(2): p. 158-65.
 142. Yamada, T., H. Ueyama, N. Chopra, T. Yamaji, K. Azushima, R. Kobayashi, S. Kinguchi, S. Urate, T. Suzuki, E. Abe, Y. Saigusa, H. Wakui, P. Partridge, A. Burger, C.A. Bravo, M.A. Rodriguez, J. Ivey-Miranda, K. Tamura, J. Testani, and S. Coca, *Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure.* Kidney international reports, 2020. **5**(9): p. 1486-1494.

Appendix

143. Martins, J.L., L. Santos, A. Faustino, J. Viana, and J. Santos, *Worsening or 'pseudo-worsening' renal function? The prognostic value of hemoconcentration in patients admitted with acute heart failure*. *Rev Port Cardiol*, 2018. **37**(7): p. 595-602.
144. Salah, K., W.E. Kok, L.W. Eurlings, P. Bettencourt, J.M. Pimenta, M. Metra, V. Verdiani, J.G. Tijssen, and Y.M. Pinto, *Competing Risk of Cardiac Status and Renal Function During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure*. *JACC: Heart Failure*, 2015. **3**(10): p. 751-761.
145. Wattad, M., W. Darawsha, A. Solomonica, M. Hijazi, M. Kaplan, B.F. Makhoul, Z.A. Abassi, Z.S. Azzam, and D. Aronson, *Interaction Between Worsening Renal Function and Persistent Congestion in Acute Decompensated Heart Failure*. *American Journal of Cardiology*, 2015. **115**(7): p. 932-937.
146. Wettersten, N., Y. Horiuchi, D.J. van Veldhuisen, C. Mueller, G. Filippatos, R. Nowak, C. Hogan, M.C. Kontos, C.M. Cannon, G.A. Müller, R. Birkhahn, P. Taub, G.M. Vilke, O. Barnett, K. McDonald, N. Mahon, J. Nuñez, C. Briguori, C. Passino, P.T. Murray, and A. Maisel, *B-type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure*. *European Journal of Heart Failure*, 2019. **21**(12): p. 1553-1560.
147. Belziti, C.A., R. Bagnati, P. Ledesma, N. Vulcano, and S. Fernandez, *Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications*. *Rev Esp Cardiol*, 2010. **63**(3): p. 294-302.
148. Nohria, A., V. Hasselblad, A. Stebbins, D.F. Pauly, G.C. Fonarow, M. Shah, C.W. Yancy, R.M. Califf, L.W. Stevenson, and J.A. Hill, *Cardiorenal Interactions: Insights From the ESCAPE Trial*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(13): p. 1268-1274.
149. Kang, J., J.J. Park, Y.J. Cho, I.Y. Oh, H.A. Park, S.E. Lee, M.S. Kim, H.J. Cho, H.Y. Lee, J.O. Choi, K.K. Hwang, K.H. Kim, B.S. Yoo, S.M. Kang, S.H. Baek, E.S. Jeon, J.J. Kim, M.C. Cho, S.C. Chae, B.H. Oh, and D.J. Choi, *Predictors and Prognostic Value of Worsening Renal Function During Admission in HFpEF Versus HFrEF: Data From the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) Registry*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(6).
150. Follath, F., M.B. Yilmaz, J.F. Delgado, J.T. Parissis, R. Porcher, E. Gayat, N. Burrows, A. McLean, F. Vilas-Boas, and A. Mebazaa, *Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF)*. *Intensive Care Med*, 2011. **37**(4): p. 619-26.
151. O'Connor, C.M., A.B. Miller, J.E. Blair, M.A. Konstam, P. Wedge, M.C. Bahit, P. Carson, M. Haass, P.J. Hauptman, M. Metra, R.M. Oren, R. Patten, I. Piña, S. Roth, J.D. Sackner-Bernstein, B. Traver, T. Cook, and M. Gheorghiu, *Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program*. *Am Heart J*, 2010. **159**(5): p. 841-849.e1.
152. O'Connor, C.M., V. Hasselblad, R.H. Mehta, G. Tasissa, R.M. Califf, M. Fiuzat, J.G. Rogers, C.V. Leier, and L.W. Stevenson, *Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(9): p. 872-8.
153. Crespo-Leiro, M.G., S.D. Anker, A.P. Maggioni, A.J. Coats, G. Filippatos, F. Ruschitzka, R. Ferrari, M.F. Piepoli, J.F. Delgado Jimenez, M. Metra, C. Fonseca, J. Hradec, O. Amir, D. Logeart, U. Dahlström, B. Merkely, J. Drozd, E. Goncalvesova, M. Hassanein, O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic, D. Tousoulis, A. Kavoliuniene, F. Fruhwald, E. Fazlibegovic, A. Temizhan, P.

- Gatzov, A. Erglis, C. Laroche, and A. Mebazaa, *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(6): p. 613-25.
154. Salah, K., W.E. Kok, L.W. Eurlings, P. Bettencourt, J.M. Pimenta, M. Metra, A. Bayes-Genis, V. Verdiani, L. Bettari, V. Lazzarini, P. Damman, J.G. Tijssen, and Y.M. Pinto, *A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score*. Heart, 2014. **100**(2): p. 115.
155. Brisco, M.A., M.R. Zile, J.S. Hanberg, F.P. Wilson, C.R. Parikh, S.G. Coca, W.H. Tang, and J.M. Testani, *Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial*. J Card Fail, 2016. **22**(10): p. 753-60.
156. Núñez, J., S. Garcia, E. Núñez, C. Bonanad, V. Bodí, G. Miñana, E. Santas, D. Escribano, A. Bayes-Genis, D. Pascual-Figal, F.J. Chorro, and J. Sanchis, *Early serum creatinine changes and outcomes in patients admitted for acute heart failure: the cardio-renal syndrome revisited*. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2017. **6**(5): p. 430-440.
157. Testani, J.M., B.D. McCauley, S.E. Kimmel, and R.P. Shannon, *Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure*. The American journal of cardiology, 2010. **106**(12): p. 1763-1769.
158. Beldhuis, I.E., K.W. Streng, P. van der Meer, J.M. Ter Maaten, C.M. O'Connor, M. Metra, H.C. Dittrich, P. Ponikowski, G. Cotter, J.G.F. Cleland, B.A. Davison, M.M. Givertz, J.R. Teerlink, D.M. Bloomfield, A.A. Voors, and K. Damman, *Trajectories of Changes in Renal Function in Patients with Acute Heart Failure*. J Card Fail, 2019. **25**(11): p. 866-874.
159. Damman, K., W.H.W. Tang, J.M. Testani, and J.J.V. McMurray, *Terminology and definition of changes renal function in heart failure*. European heart journal, 2014. **35**(48): p. 3413-3416.
160. Nhat M, G., N. Hai H, and C. Ngoc-Hoa, *Renal kinetics in acute heart failure*. Open heart, 2020. **7**(1): p. e001173.
161. Testani, J.M., J. Chen, B.D. McCauley, S.E. Kimmel, and R.P. Shannon, *Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival*. Circulation, 2010. **122**(3): p. 265-72.
162. Valente, M.A.E., A.A. Voors, K. Damman, D.J. Van Veldhuisen, B.M. Massie, C.M. O'Connor, M. Metra, P. Ponikowski, J.R. Teerlink, G. Cotter, B. Davison, J.G.F. Cleland, M.M. Givertz, D.M. Bloomfield, M. Fiuzat, H.C. Dittrich, and H.L. Hillege, *Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance*. European Heart Journal, 2014. **35**(19): p. 1284-1293.
163. Felker, G.M., K.L. Lee, D.A. Bull, M.M. Redfield, L.W. Stevenson, S.R. Goldsmith, M.M. LeWinter, A. Deswal, J.L. Rouleau, E.O. Ofili, K.J. Anstrom, A.F. Hernandez, S.E. McNulty, E.J. Velazquez, A.G. Kfoury, H.H. Chen, M.M. Givertz, M.J. Semigran, B.A. Bart, A.M. Mascette, E. Braunwald, C.M. O'Connor, and N.H.F.C.R. Network, *Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure*. N Engl J Med, 2011. **364**(9): p. 797-805.
164. Gheorghiuade, M., F. Follath, P. Ponikowski, J.H. Barsuk, J.E. Blair, J.G. Cleland, K. Dickstein, M.H. Drazner, G.C. Fonarow, T. Jaarsma, G. Jondeau, J.L. Sendon, A. Mebazaa, M. Metra, M. Nieminen, P.S. Pang, P. Seferovic, L.W. Stevenson, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, S.D. Anker, A. Rhodes, J.J. McMurray, and G. Filippatos, *Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association*

- of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine.* Eur J Heart Fail, 2010. **12**(5): p. 423-33.
165. van der Meer, P., D. Postmus, P. Ponikowski, J.G. Cleland, C.M. O'Connor, G. Cotter, M. Metra, B.A. Davison, M.M. Givertz, G.A. Mansoor, J.R. Teerlink, B.M. Massie, H.L. Hillege, and A.A. Voors, *The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(19): p. 1973-81.
 166. Davila, C., A. Reyentovich, and S.D. Katz, *Clinical Correlates of Hemoconcentration During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure.* Journal of Cardiac Failure, 2011. **17**(12): p. 1018-1022.
 167. Testani, J.M., J. Chen, B.D. McCauley, S.E. Kimmel, and R.P. Shannon, *Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival.* Circulation, 2010. **122**(3): p. 265-272.
 168. Hausmann, R., *SGLT2-Inhibition: Zulassung bei Herzinsuffizienz.* Dtsch Arztebl International, 2021. **118**(7): p. A-363.
 169. Zinman, B., C. Wanner, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, and S.E. Inzucchi, *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(22): p. 2117-2128.
 170. Heerspink, H.J.L., B.V. Stefánsson, R. Correa-Rotter, G.M. Chertow, T. Greene, F.-F. Hou, J.F.E. Mann, J.J.V. McMurray, M. Lindberg, P. Rossing, C.D. Sjöström, R.D. Toto, A.-M. Langkilde, and D.C. Wheeler, *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.* New England Journal of Medicine, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
 171. Perkovic, V., M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompont, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu, D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang, B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey, *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.* New England Journal of Medicine, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
 172. Aronson, D. and A.J. Burger, *The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure.* J Card Fail, 2010. **16**(7): p. 541-7.
 173. Palmer, J.B., H.S. Friedman, K. Waltman Johnson, P. Navaratnam, and S.S. Gottlieb, *Association of persistent and transient worsening renal function with mortality risk, readmissions risk, length of stay, and costs in patients hospitalized with acute heart failure.* Clinicoecon Outcomes Res, 2015. **7**: p. 357-67.
 174. ter Maaten, J.M., M.A.E. Valente, K. Damman, J.G. Cleland, M.M. Givertz, M. Metra, C.M. O'Connor, J.R. Teerlink, P. Ponikowski, D.M. Bloomfield, G. Cotter, B. Davison, H. Subacius, D.J. van Veldhuisen, P. van der Meer, H.L. Hillege, M. Gheorghiade, and A.A. Voors, *Combining Diuretic Response and Hemoconcentration to Predict Rehospitalization After Admission for Acute Heart Failure.* Circulation: Heart Failure, 2016. **9**(6): p. e002845.
 175. Martins, J.L., L. Santos, A. Faustino, J. Viana, and J. Santos, *Worsening or 'pseudo-worsening' renal function? The prognostic value of hemoconcentration in patients admitted with acute heart failure.* Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2018. **37**(7): p. 595-602.
 176. Rangaswami, J., S. Soman, and P.A. McCullough, *Key Updates in Cardio-Nephrology from 2018: Springboard to a Bright Future.* Cardiorenal Medicine, 2019. **9**(4): p. 222-228.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Stefan Störk, für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit sowie den stets konstruktiven Austausch und die regelmäßigen Gespräche, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben.

Herrn Prof. Christoph Wanner danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ein großes Dankeschön an Monika Hanke, die mir bei vielen Fragen stets mit großer Herzlichkeit zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Nicole Reinhard und Anne Noster für die Organisation vieler persönlicher und digitaler Meetings.

Ein weiteres Dankeschön richte ich an alle Study Nurses und Studien:ärztinnen des AHF-Registers für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Vielen Dank an meinen Kollegen Dr. Dac Dinh, der mir durch sein ausführliches Feedback eine große Hilfe war.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Paul für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Schreibens dieser Dissertation bedanken.