

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. S. Frantz**

**Prävalenz und prognostischer Einfluss von
Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel
bei Herzinsuffizienz**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Maren Kordsmeyer
aus Mainz

Würzburg, Juni 2019

Referentin: Prof. Dr. med. C. E. Angermann

Korreferent: Prof. i.R. Dr. Dr. H. Faller

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Bedeutung der Herzinsuffizienz	1
1.1.1 Prävalenz und Prognose	2
1.1.2 Einteilungen	3
1.1.3 Pharmakotherapie	4
1.1.4 Herzinsuffizienz als Systemerkrankung	4
1.2 Definition und Bedeutung der Anämie	6
1.2.1 Prävalenz und Ätiologie	6
1.2.2 Anämie als Komorbidität der Herzinsuffizienz	7
1.3 Definition und Bedeutung des Eisenmangels	8
1.3.1 Prävalenz und Ätiologie	8
1.3.2 Eisenmangel als Komorbidität der Herzinsuffizienz	9
1.4 Definition und Bedeutung der Niereninsuffizienz	10
1.4.1 Prävalenz und Ätiologie	11
1.4.2 Niereninsuffizienz als Komorbidität der Herzinsuffizienz	11
1.5 Fragestellungen	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Studienpopulationen	14
2.1.1 Studie des Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (INH-Datensatz)	14
2.1.1.1 Patienten und Studienablauf	14
2.1.1.2 Datenerhebung und Follow-up	14
2.1.1.3 Patientenselektion	15
2.1.2 Datensatz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI- Datensatz)	15
2.1.2.1 Basisdatensatz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz	15
2.1.2.2 Selektierte Studien und Patienten	15

2.1.2.3	Datenerhebung und Follow-up	16
2.1.2.4	Stadieneinteilung der Patienten nach der Klassifikation der American Heart Association und des American College of Cardiology (AHA/ACC)	17
2.1.2.5	Einteilung der Patienten nach Herzinsuffizienztyp	17
2.2	Ethik und Datenschutz	18
2.2.1	INH-Datensatz	18
2.2.2	KNHI-Datensatz	18
2.3	Ermittlung des Überlebensstatus	19
2.4	Echokardiographie der strukturellen Herzerkrankung	19
2.5	Laboranalysen	20
2.6	Definition der Komorbiditäten	21
2.7	Datenanalyse und Statistik	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)	23
3.1.1	Patientencharakteristika (INH-Datensatz)	23
3.1.2	Prävalenz der drei Komorbiditäten	26
3.1.3	Prognostische Relevanz bei akut dekompensierten Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung	27
3.1.4	Subgruppenanalyse zur prognostischen Bedeutung von Eisenmangel bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz	33
3.2	Patientencharakteristika (KNHI-Datensatz)	35
3.3	Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie und Niereninsuffizienz in Subgruppen nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)	44
3.3.1	Prävalenz nach AHA/ACC-Schweregradstadien	44
3.3.2	Prognostische Relevanz nach AHA/ACC-Schweregradstadien	46
3.3.2.1	Stadium A	46

3.3.2.2	Stadium B	46
3.3.2.3	Stadium C1	48
3.3.2.4	Stadium C2/D	49
3.4	Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie und Niereninsuffizienz in Subgruppen nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)	51
3.4.1	Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp	51
3.4.2	Prognostische Relevanz nach Herzinsuffizienztyp	52
4	Diskussion	57
4.1	Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)	58
4.2	Prognostische Relevanz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)	62
4.3	Prognostische Relevanz von Eisenmangel bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz (INH-Datensatz)	64
4.4	Medikamentöse Therapieoptionen von Anämie und Eisenmangel bei Herzinsuffizienz	66
4.5	Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)	67
4.5.1	Stadium A	68
4.5.2	Stadium B	68
4.5.3	Stadium C1 und C2/D	69
4.6	Prognostische Relevanz von Anämie und Niereninsuffizienz nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)	71
4.6.1	Stadium A	71
4.6.2	Stadium B	72
4.6.3	Stadium C1 und C2/D	73
4.7	Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)	74

4.8	Prognostische Relevanz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)	77
4.9	Stärken und Limitationen der Analysen	78
4.9.1	INH-Datensatz	78
4.9.2	KNHI-Datensatz	79
4.10	Schlussfolgerung und Ausblick	80
5	Zusammenfassung	83
6	Verzeichnisse	86
6.1	Tabellenverzeichnis	86
6.2	Abbildungsverzeichnis	88
6.3	Literaturverzeichnis	91
7	Anhang	102
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ALDO-DHF	Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure
AHA	American Heart Association
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DIAST-CHF	Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FCM	Eisencarboxymaltose
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IKARIUS	Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie als Manifestation einer autoimmunen Diathese
INH	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
i. v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKSL	Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig
KNHI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD	Diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
SF-36	Short Form 36 Health Survey
TSAT	Transferrinsättigung
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Den Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz wird eine hohe und steigende Relevanz beigemessen. Der Umgang mit ihnen gilt als Schlüsselkomponente in der ganzheitlichen Behandlung der Herzinsuffizienz. [1] Bis zu 93% der symptomatischen herzinsuffizienten Patienten¹ haben mindestens eine Komorbidität. [2] Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz sind besonders häufige Komorbiditäten, die mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden sind und im Fokus aktueller Forschungsbemühungen stehen. [3] Angaben zu ihrer Prävalenz variieren innerhalb der Literatur. Ein Großteil der durchgeführten Studien untersucht die Sterblichkeit bei symptomatischen herzinsuffizienten Patienten. Gegenwärtig sind keine Studien vorhanden, die den separaten und kumulativen prognostischen Einfluss von Anämie und Niereninsuffizienz in den Herzinsuffizienzstadien der American Heart Association und des American College of Cardiology (AHA/ACC) auch inklusive der frühen, hinsichtlich Herzinsuffizienz asymptomatischen Stadien A und B beschreiben. [4] Die Prävalenz und der prognostische Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei akut dekompensierter systolischer Herzinsuffizienz sind ebenfalls nicht genau untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es daher, zu einem besseren Verständnis der Prävalenz und des prognostischen Einflusses von Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz als Komorbiditäten der Herzinsuffizienz beizutragen.

1.1 Definition und Bedeutung der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, gekennzeichnet durch typische Symptome (z. B. Dyspnoe, Fatigue oder Leistungsminderung) und klinische Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, 3. Herzton oder periphere Ödeme), die durch strukturelle und/oder funktionelle kardiale Anomalien verursacht werden. [1] Pathophy-

¹ Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Dabei ist stets das weibliche und männliche Geschlecht gleichermaßen gemeint.

siologisch bedeutet es die Unfähigkeit des Herzens, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um den Bedarf in Ruhe sowie unter Belastung zu gewährleisten. [5] Koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie sowie die Kombination aus beiden sind die häufigsten Gründe für eine Herzinsuffizienz in der westlichen Welt. [6, 7] Mit Kosten von jährlich ca. 2,7 Milliarden Euro nimmt die Herzinsuffizienz eine herausragende gesundheitsökonomische Rolle ein. [8]

1.1.1 Prävalenz und Prognose

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer symptomatischen Herzinsuffizienz zu erkranken, beträgt ca. 20%. [9] Mit einer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung der westlichen Welt von ca. 1-2% ist sie eine häufige internistische Erkrankung und die Prävalenz nimmt zu. [10-12] Dafür gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Da die Herzinsuffizienz eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist, lässt der demographische Wandel die Patientenzahl ansteigen. [13] Zudem hat sich die Therapie der ätiologischen Grundlagen verbessert, sodass die betroffenen Patienten älter werden und länger dem Risiko ausgesetzt sind, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. [14, 15] Außerdem hat sich auch die Therapie der Herzinsuffizienz selbst verbessert und mehr Patienten ein längeres Überleben ermöglicht. [16, 17]

Die Prognose der symptomatischen Herzinsuffizienz ist schlecht: In der Rotterdam-Studie überlebten nach Beginn der Herzinsuffizienz nach einem Jahr 89% und nach fünf Jahren 59% der Erkrankten. [18] Eine erste Krankenhausaufnahme aufgrund der Diagnose Herzinsuffizienz hat eine schlechtere Überlebensprognose als viele Arten neoplastischer Erkrankungen. [19] Das Statistische Bundesamt führt die Herzinsuffizienz auf Platz vier der häufigsten Todesursachen 2016. [20] Die Prognose der akuten Herzinsuffizienz ist dabei besonders schlecht. Im Italienischen Herzinsuffizienzregister zeigten Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach einem Jahr eine mit 24% viermal so hohe Mortalität. [21] Von Ammar et al. stammt eine der wenigen Studien, die sich auf die AHA/ACC-Stadien konzentrierte. [22] Analysen zur prognostischen Bedeutung von Komorbiditäten wurden von den Autoren jedoch nicht vorgenommen.

1.1.2 Einteilungen

Die AHA/ACC-Einteilung besteht aus den vier Stadien A, B, C und D. [4] Sie beschreibt die Herzinsuffizienz als sich entwickelnde und fortschreitende Krankheit auf dem Boden von Risikofaktoren und berücksichtigt zudem strukturelle Veränderungen. Stadium A schließt gefährdete Personen mit Risikofaktoren wie z. B. KHK oder Diabetes mellitus ein, die noch nicht an einer strukturellen Herzerkrankung leiden. Dem Stadium B werden Patienten zugeordnet, die bereits eine strukturelle Herzerkrankung wie z. B. eine linksventrikuläre Hypertrophie aufweisen, aber ebenfalls noch keine klinisch manifeste Herzinsuffizienz entwickelt haben. [4] Diese Klassifikation soll Ärzten dabei helfen, gefährdete Personen frühzeitig zu identifizieren. Klinische Studien konzentrieren sich oft auf Patienten in den Stadien C und D mit aktueller oder vorangegangener Herzinsuffizienzsymptomatik, die sich anhand der Symptomschwere unterscheiden. Untersuchungen, die auch die hinsichtlich Herzinsuffizienz asymptomatischen Stadien A und B sowie den prognostischen Einfluss von Komorbiditäten einbeziehen, sind selten. **Kapitel 2.1.2.4** stellt die Einteilung konkret dar, wie sie für die folgenden Analysen verwendet wurde. Die alternative Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) beschreibt die Symptomschwere und Belastbarkeit der Patienten. [1]

Eine weitere Einteilung lässt sich auch mit Fokus auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vornehmen: Es wird zwischen symptomatischer Herzinsuffizienz mit oder ohne klinischen Zeichen mit einerseits reduzierter LVEF (HFrEF) oder andererseits erhaltener LVEF (HFpEF) differenziert. In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zur Herzinsuffizienz 2016 werden für HFpEF noch weitere Kriterien aufgeführt. Allerdings unterscheiden viele Studien, so auch die vorliegende Untersuchung, HFrEF von HFpEF nur anhand eines Cut-off Wertes für die LVEF. [1, 23-25]

Außerdem wird nach der Leitlinie der ESC die akute Herzinsuffizienz durch den plötzlichen Beginn oder die schnelle Verschlechterung von Symptomen und/oder Zeichen der Herzinsuffizienz charakterisiert. [1]

1.1.3 Pharmakotherapie

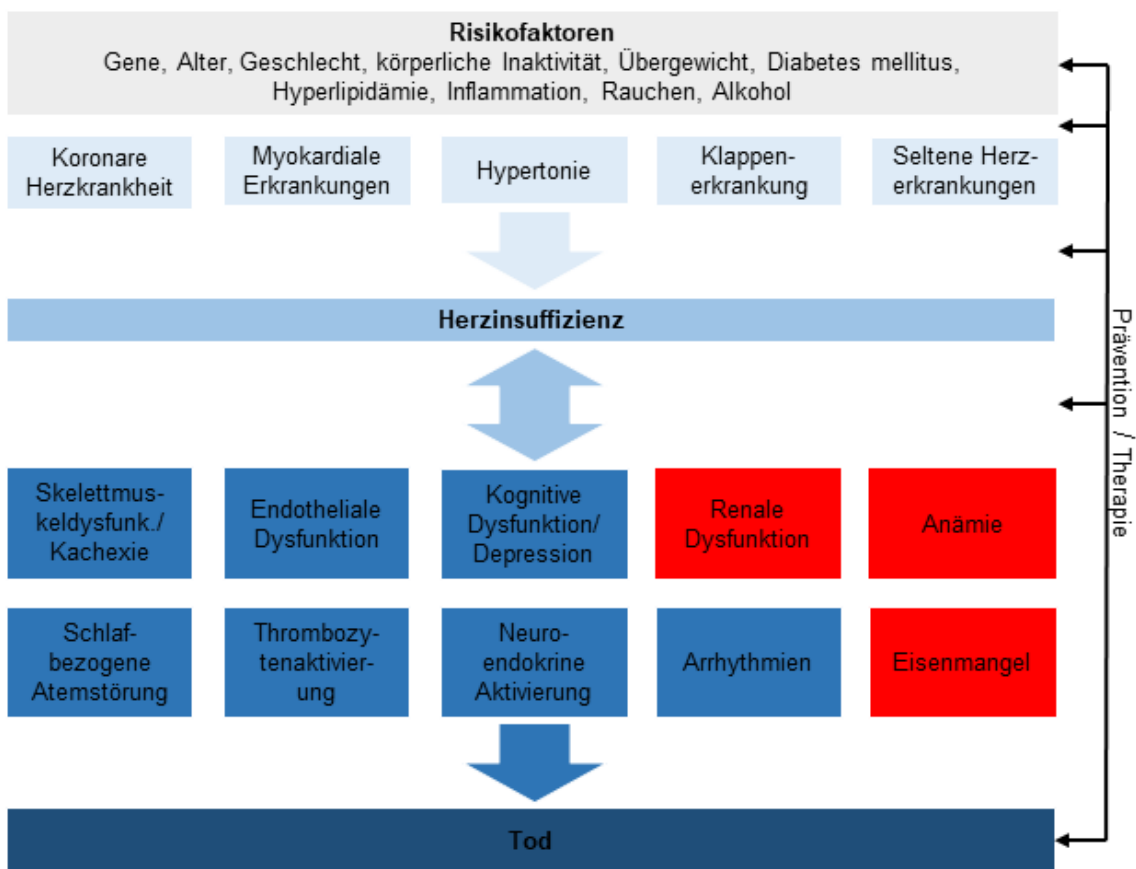
Erstmals 2012 in den Leitlinien der ESC zur Herzinsuffizienz erwähnt, wird Komorbiditäten und möglichen Strategien ihrer Behandlung in den aktuellen Leitlinien von 2016 ein umfangreiches Kapitel gewidmet. [1, 26] Die Wirksamkeit und Sicherheit der Herzinsuffizienztherapie bei gleichzeitigem Auftreten von Komorbiditäten ist noch nicht ausreichend erforscht, da Komorbiditäten oft als Ausschlusskriterium in Studien galten. [1] Der Umgang mit ihnen ist komplex, da sie z. B. mit der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz interferieren, die Behandlungsoptionen beeinflussen und Herzinsuffizienzsymptome verschlechtern können. [1] Eine Untersuchung ergab, dass bei der Behandlung von chronischen Krankheiten zusätzlich vorhandene, damit nicht zusammenhängende Störungen nicht ausreichend behandelt werden. [27] Während für HFrEF etablierte therapeutische Algorithmen bestehen, konnte bisher noch für keine Pharmakotherapie eine Reduktion von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HFpEF überzeugend gezeigt werden. [1]

1.1.4 Herzinsuffizienz als Systemerkrankung

Die chronische Herzinsuffizienz gilt als gemeinsame Endstrecke verschiedener Erkrankungen. [28, 29] Denn zunehmend wird davon ausgegangen, dass verschiedene, auch nicht kardiale Krankheitszustände pathophysiologisch eng mit dem Auftreten der Herzinsuffizienz zusammenhängen und Krankheitsprogression und Prognose beeinflussen. **Abbildung 1** zeigt die komplexen Zusammenhänge von Risikofaktoren, Komorbiditäten, systemischen Veränderungen und Herzinsuffizienz. Die Progression von Herzinsuffizienz und Komorbiditäten ist oft bidirektional verknüpft, indem diese gegenseitig ihren Verlauf beeinflussen. [25] Ebenso können Erkrankungen, die ursprünglich Ursache der Herzinsuffizienz waren, in weiteren Komorbiditäten resultieren, wie z. B. Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz als mögliche Konsequenzen der Hypertonie. Dies hat zur Betrachtung der Herzinsuffizienz als komplexe Systemerkrankung geführt. [25, 30-32] Oft werden Komorbiditäten erst mit der ersten klinischen Manifestation der Herzinsuffizienz diagnostiziert. [30]

Luo et al. gehen noch weiter und betonen, dass die Prognose der Patienten und der klinische Verlauf der Erkrankung in einen noch breiteren Kontext gestellt werden sollten. Dieser umfasse neben der Krankheit selbst auch z. B. den sozioökonomischen Status und Umweltfaktoren. [33] Alle Faktoren zusammen entscheiden die Prognose des Patienten.

Abbildung 1: Pathophysiologische Kaskade der Herzinsuffizienz [28]



Modifizierte Darstellung, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature: Springer, Der Internist [28] (Behandlung der chronischen Linksherzinsuffizienz, S. Brenner, S. Störk, C.E. Angermann), Copyright 2009

Abk.: Skelettmuskeldysfunk. = Skelettmuskeldysfunktion

Bei der Herzinsuffizienz treten multiple Komorbiditäten auf (**Abbildung 1**). Bis zu 93% der symptomatisch herzinsuffizienten Patienten haben mindestens eine Komorbidität. [2] Der Fokus der vorliegenden Untersuchung liegt speziell auf den

drei besonders häufigen Komorbiditäten Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel. Im Kontext der Anämie wurde der Eisenmangel als eigenständige Komorbidität etabliert. Die pathophysiologischen Zusammenhänge von Herzinsuffizienz, Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sind komplex und eng miteinander verknüpft. [25, 34, 35] Im Folgenden wird jede der drei Komorbiditäten eigenständig und im Zusammenhang der Herzinsuffizienz besprochen.

1.2 Definition und Bedeutung der Anämie

Gemäß Definition der World Health Organization (WHO) liegt eine Anämie bei Erwachsenen vor, wenn bei nicht schwangeren Frauen das Hämoglobin <12 g/dl und bei Männern <13 g/dl ist. [36, 37] Je nach Ausmaß der Anämie besteht die Gefahr, dass die Sauerstofftransportkapazität den physiologischen Bedarf nicht mehr decken kann. [37, 38] In einer niederländischen Untersuchung, die die WHO-Kriterien nutzte, war Anämie verglichen mit Fällen mit normaler Hämoglobinkonzentration mit einer zweifach erhöhten Mortalität verbunden. Das Mortalitätsrisiko stieg mit niedrigerer Hämoglobinkonzentration. [39]

1.2.1 Prävalenz und Ätiologie

Die Prävalenz der Anämie ist nicht eindeutig zu bestimmen, da die Definitionen bei den einzelnen Studien variieren. Allerdings scheint es einen Unterschied abhängig von Alter und Geschlecht zu geben. Insgesamt sind nach WHO-Kriterien ca. 10% der Frauen und ca. 11% der Männer ≥ 65 Jahre anämisch. Eine Untersuchung zeigte, dass die Prävalenz im Alter von ≥ 85 Jahren am höchsten war. [40, 41]

Eine amerikanische Studie zur Anämie untersuchte Menschen ≥ 65 Jahre. Konkreten Ursachen für die Anämie aufzufindig gemacht werden, so waren Eisenmangel und die Anämie der chronischen Krankheit am häufigsten. [40]

1.2.2 Anämie als Komorbidität der Herzinsuffizienz

In mehreren Studien zu spezifischen Ursachen der Anämie bei Herzinsuffizienz wurde der Anteil der Anämie der chronischen Krankheit mit ca. 57% und damit als führende Erklärung angegeben. [42, 43] Die Anämie kann auch multikausal durch andere Faktoren wie z. B. die Gabe bestimmter Medikamente, Hämodilution, Niereninsuffizienz, Malabsorption von Vitamin B12 und Folsäure oder okkulte gastrointestinale Blutungen z. B. bei Darmtumoren bedingt sein. [44] Die Anämie bei Herzinsuffizienz kann mit absolutem Eisenmangel einhergehen, wenn der Eisenvorrat des Körpers erschöpft ist. Ebenso kann eine Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz als Anämie der chronischen Erkrankung auftreten. Einen möglichen Mechanismus stellt dabei der funktionelle Eisenmangel infolge einer Immunaktivierung dar. Dabei kann das vorhandene Eisen nicht aus den Speichern mobilisiert werden. Darüber hinaus können Anämie und Eisenmangel auch unabhängig voneinander auftreten. [34, 45, 46]

Anämie ist eine häufige Komorbidität bei Herzinsuffizienz. Auch in diesem Zusammenhang variieren Schätzungen zur Prävalenz allerdings stark, abhängig vom Herzinsuffizienztyp und -verlauf. Ebenso sind die Hämoglobingrenzwerte bei den vorhandenen Studien uneinheitlich und weichen teilweise von der WHO-Definition ab. [24, 47-52] Zusammenhängende Daten in Bezug auf das ganze Herzinsuffizienzspektrum, wie es die AHA/ACC-Stadien abbilden, konnten bei der Literaturrecherche nicht gefunden werden. Dies galt auch für Daten bezüglich der Prognose.

Anämie scheint bei symptomatischer Herzinsuffizienz einen negativen Einfluss auf die Prognose zu haben. [24, 53] Anand et al. stellten anhand von Daten der RENAISSANCE Studie fest, dass mit jedem 1 g/dl höheren Hämoglobinwert zum Zeitpunkt Baseline das Mortalitätsrisiko um 15,8% und das kombinierte Risiko für Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 14,2% sank. Ein schwereres Krankheitsstadium, gemessen an der NYHA-Klasse, war ebenfalls mit niedrigeren Hämoglobinwerten verbunden. [54] Der Zusammenhang von Hämoglobinwerten und Mortalität wurde als U-förmig beschrieben. [55, 56] Sehr hohe ($\geq 17,0$ g/dl) und niedrige Werte ($< 13,0$ g/dl) waren mit einem entsprechend

erhöhten Risiko verbunden. Der gleiche Zusammenhang wurde auch für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet.

1.3 Definition und Bedeutung des Eisenmangels

Verschiedene Fachrichtungen haben individuelle Definitionen des Eisenmangels formuliert, wobei alle Leitlinien die Messung von Serumferritin empfehlen und etwa die Hälfte die Messung der Transferrinsättigung (TSAT) als alternativen oder ergänzenden Test. [57] In Abwesenheit einer Entzündung oder einer chronischen Erkrankung korreliert Serumferritin eng mit den Eisenvorräten des Körpers, wie eine Studie anhand von Leberbiopsien zeigen konnte. [58] Eine internationale Expertengruppe definierte den Eisenmangel allgemein als einen Gesundheitszustand, bei dem die Eisenverfügbarkeit ungenügend ist, um den Bedarf des Körpers zu decken und der mit oder ohne Anämie auftreten kann. [59] Aktuelle Publikationen geben Grenzwerte von Ferritin $<30\mu\text{g/l}$ und TSAT $<16\%$ an. [34, 60] Die Begriffe "Eisenmangel" und "Eisenmangelanämie" werden oft austauschbar verwendet. Die Heterogenität in der Definition des Eisenmangels erschwert die klare Trennung zur Eisenmangelanämie, die Diagnosestellung und die Akzeptanz als eigenständige Erkrankung mit klinischer Relevanz. [59] In einer Studie von Fonseca et al. konnte kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang von Eisenmangel ohne Anämie mit einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus festgestellt werden. [61]

1.3.1 Prävalenz und Ätiologie

Eisenmangel ist ein schwerwiegender Nährstoffmangel, der nahezu jedes Land der Welt betrifft. Die Eisenmangelanämie wird auf weltweit ca. 1,24 Milliarden Fälle geschätzt. [62, 63] Eine portugiesische populationsbasierte Studie bestimmte die Prävalenz des Eisenmangels bei verschiedenen Ferritin Cut-off Werten und gab die Prävalenz mit 16,7% (Ferritin $<15\text{ ng/ml}$), 31,9% ($<30\text{ ng/ml}$) und 53,3% ($<50\text{ ng/ml}$) an. Frauen waren häufiger betroffen und die Häufigkeit variierte in den verschiedenen Altersklassen. [64]

Ursachen des Eisenmangels liegen z. B. in Unterernährung, einem erhöhten Bedarf wie bei einer Schwangerschaft oder Wachstumsphasen und chronischem Blutverlust wie z. B. bei uteriner oder gastrointestinaler Blutung. [60] Steigende Aufmerksamkeit wird auch dem Eisenmangel durch chronische Erkrankungen zuteil.

1.3.2 Eisenmangel als Komorbidität der Herzinsuffizienz

Bei entzündlichen Zuständen wie der Herzinsuffizienz ist Ferritin als Akute-Phase-Protein unspezifisch erhöht, was die Identifikation von Eisenmangel komplex und unsicher macht. [60, 65] Somit könnte eine höhere Eisenspeicherbelastung suggeriert werden als dies der Fall ist. [66] Daher wird eine andere Definition benötigt, die diesem Umstand Rechnung trägt. In den großen Studien zum Effekt der intravenösen (i. v.) Eisentherapie bei herzinsuffizienten Patienten mit Eisenmangel wurde Eisenmangel als Ferritin $<100\mu\text{g/l}$ oder Ferritin $100\text{-}299/300\mu\text{g/l}$ plus TSAT $<20\%$ definiert. [67, 68] Diese Definition wurde auch in der ESC Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2016 wiedergegeben. [1] Während Ferritin eine Aussage über das Speichereisen trifft, deutet eine TSAT $<20\%$ auf eine deutliche Verminderung des Transporteisens hin und ist somit ebenfalls als Hinweis auf einen Eisenmangel zu interpretieren. [66] Diese Parameter zur Definition des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz werden durchaus kritisch gesehen, wie in **Kapitel 4** dargestellt werden wird.

Die Ätiologie von Eisenmangel bei Herzinsuffizienzpatienten ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass sie multifaktoriell ist. Möglich wären z. B. eine ungenügende Aufnahme von Eisen über die Nahrung oder ein durch antikoagulative Medikamente bedingter gastrointestinaler Blutverlust. [59, 69, 70] Auch Inflammation und Eisenmangel hängen pathophysiologisch eng zusammen. Eine Studie von Nemeth et al. konnte zeigen, dass die Produktion des Proteins Hepsidin durch Interleukin-6 induziert wird und Hepsidin damit als Teil der Akute-Phase-Reaktion bei Inflammation verstärkt exprimiert wird. [71] Dies ist für den Eisenstoffwechsel von besonderer Bedeutung, da Hepsidin den

Abbau von Ferroportin verursacht. [72] Ferroportin befindet sich als Membrantransport-Protein auf der Oberfläche von z. B. intestinalen Zellen, Makrophagen oder Hepatozyten. Erhöhte Spiegel von Hepcidin führen somit zum einen zu einer verminderten Aufnahme von Eisen aus dem Duodenum und Jejunum und zum anderen zu einem erniedrigten Export von zellulärem Eisen und somit zu einer niedrigeren Eisenverfügbarkeit. [71, 73, 74] Da die Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Inflamationsstatus einhergeht, gilt Hepcidin bei diesen Patienten als ein pathophysiologischer Baustein des Eisenmangels. [59, 75, 76]

Die Prävalenz des Eisenmangels bei chronischer Herzinsuffizienz wird in der Literatur mit ca. 38% angegeben. [77, 78] Aussagen diesbezüglich zur akut dekompensierten Herzinsuffizienz sind selten.

Eisenmangel scheint sich bei chronischer HFrEF negativ auf die Mortalität auszuwirken. [77] Jankowska et al. fanden bei akuter Herzinsuffizienz keinen unabhängigen Zusammenhang von Eisenmangel entsprechend der oben besprochenen Definition und Mortalität. [79] Allerdings ist die Datenlage aufgrund der wenigen Studien zur Prognose des Eisenmangels bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz unklar. In der ESC Leitlinie zur Herzinsuffizienz 2016 wird im Vergleich zu vorangegangenen Leitlinien die Bedeutung des Eisenmangels durch einen höheren Empfehlungsgrad zur Therapie unterstrichen. [1, 26] Eisenparameter werden bei Patienten, die aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, weiterhin zu selten bestimmt. [80]

1.4 Definition und Bedeutung der Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz ist ein allgemeiner Ausdruck für eine heterogene Gruppe von Störungen der Nierenstruktur und Nierenfunktion mit einer vielfältigen klinischen Präsentation, Schwere und Progression. [81] Die Definition der chronischen Niereninsuffizienz ist erfüllt, wenn eines der folgenden Kriterien für mehr als drei Monate zutrifft: Zeichen eines Nierenschadens (z. B. Albuminurie oder auffällige Befunde in Histologie oder Bildgebung) oder eine erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. [82] Entsprechend der eGFR kann die chronische Niereninsuffizienz in verschiedene

Stadien eingeteilt werden: G1 (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), G2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), G3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²), G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) und G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73m²). Bei nicht nachgewiesenem Nierenschaden erfüllen die Stadien G1 und G2 nicht die Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz. [82] Akute Niereninsuffizienz tritt bei Herzinsuffizienz ebenfalls auf, ist aber nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. [1] Im Folgenden wird die chronische Niereninsuffizienz daher vereinfacht als Niereninsuffizienz bezeichnet. Die Prognose der betroffenen Patienten kann durch die Niereninsuffizienz negativ beeinflusst werden. [83] Die meisten Patienten mit reduzierter eGFR sterben an kardiovaskulären Ursachen, bevor eine terminale Niereninsuffizienz eintritt. [84]

1.4.1 Prävalenz und Ätiologie

In einer populationsbasierten, australischen Studie war eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² bei 11,2% der Teilnehmer vorhanden. Das Risiko hierfür war größer in höherem Alter. [85]

Die häufigsten Gründe für Niereninsuffizienz in der westlichen Welt sind Hypertonie und Diabetes mellitus. [82] Nach dem United States Renal Data System hatten von den Patienten, bei denen eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert wurde, etwa 50% Diabetes mellitus und über 92% Hypertonie. [86] Weniger häufige Ursachen sind Autoimmunkrankheiten, systemische Infektionen, Harnwegsinfektionen, Harnsteine, Obstruktion der unteren Harnwege oder Medikamententoxizität. [84]

1.4.2 Niereninsuffizienz als Komorbidität der Herzinsuffizienz

Die bidirektionalen Pathomechanismen im Zusammenspiel von Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz sind vielschichtig und noch nicht vollständig verstanden. Als ein Teilaspekt verursacht z. B. eine Abnahme der kardialen Funktion einen Rückgang der Gewebepfusion und beeinflusst folglich auch die renale Perfusion negativ. [31, 35]

Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität bei Herzinsuffizienz. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen den verschiedenen Studien. Dies hängt von den verwendeten Definitionskriterien und dem Herzinsuffizienztyp und -verlauf ab. [48, 51, 52, 87-89] Zusammenhängende Daten in Bezug auf das ganze Herzinsuffizienzspektrum, wie es sich in den AHA/ACC-Stadien widerspiegelt, konnten bei der Literaturrecherche weder für die Prävalenz noch für die Prognose gefunden werden.

In der ADHERE Studie über akut dekompensierte Herzinsuffizienz hing die Mortalität mit dem Stadium der Niereninsuffizienz zusammen, wobei das Stadium G4 die höchste Mortalität aufwies. [90] In einer Analyse zur chronischen Herzinsuffizienz ergab sich im Vergleich mit Fällen mit einer eGFR von 60-89 ml/min/1,73m² für eine niedrigere eGFR ein unabhängiges, erhöhtes Risiko für Sterblichkeit sowie für Hospitalisierungen aus allen Gründen oder aufgrund von Herzinsuffizienz. [91] Bereits eine eGFR von <90 ml/min/1,73m² ging laut Smith et al. mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate einher. [92]

1.5 Fragestellungen

Für Analysen aller drei Komorbiditäten stand mit der Studie des Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (INH-Studie) nur eine Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) zur Verfügung. [93] Die zusätzliche Betrachtung des Eisenmangels wurde durch eine sehr detaillierte und über den im KNHI üblichen Basisdatensatz hinausgehende Charakterisierung der Population der INH-Studie ermöglicht. Sie setzte sich aus akut dekompensierten Patienten, die aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, zusammen. Um unsere Fragestellungen in den vier AHA/ACC-Stadien untersuchen zu können, wurde der INH-Datensatz mit drei weiteren KNHI-Studien gepoolt. Erst in diesem größeren KNHI-Datensatz ermöglichte die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulationen eine Einteilung in die vier AHA/ACC-Stadien. Weiterhin konnten so auch die verschiedenen Herzinsuffizienztypen analysiert werden. Folgende Fragestellungen sollen in dieser Dissertation beantwortet werden:

- 1) Welche Prävalenz besteht für Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz bei symptomatischen Patienten, die aufgrund von akut dekompensierter systolischer Herzinsuffizienz hospitalisiert waren?
- 2) Welchen individuellen und kumulativen prognostischen Einfluss haben Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz auf die Sterblichkeit und Rehospitalisierung bei symptomatischen Patienten, die aufgrund von akut dekompensierter systolischer Herzinsuffizienz hospitalisiert waren?
- 3) Welche Prävalenz besteht für Anämie und Niereninsuffizienz a) in den AHA/ACC-Stadien A bis D und b) bei den Herzinsuffizienztypen HFrEF, HFpEF und dem hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen AHA/ACC-Stadium A/B?
- 4) Welchen individuellen und kumulativen prognostischen Einfluss haben Anämie und Niereninsuffizienz auf die Sterblichkeit a) in den AHA/ACC-Stadien A bis D und b) bei den Herzinsuffizienztypen HFrEF, HFpEF und dem hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen AHA/ACC-Stadium A/B?

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulationen

2.1.1 Studie des Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (INH-Datensatz)

2.1.1.1 Patienten und Studienablauf

Bei der INH-Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, zweiarmige, multizentrische Parallelgruppenstudie der Universitätsklinik Würzburg in Kooperation mit den umliegenden regionalen Kliniken. [94] Volljährige Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie mit dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert waren. Dies setzte eine eingeschränkte LVEF $\leq 40\%$ (verifiziert durch ein Echokardiogramm), klinische Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz sowie eine schriftliche Einverständniserklärung voraus. Die Ausschlusskriterien umfassten eine neu aufgetretene strukturelle Herzerkrankung sowie nicht ausreichende mentale, sprachliche und körperliche Fähigkeiten oder logistische Gründe, die eine Teilnahme am ambulanten Betreuungsprogramm verhinderten. Studienärzte meldeten fortlaufend demographische Daten, NYHA-Klasse und LVEF von potentiellen Studienteilnehmern. Eine spezialisierte Krankenschwester informierte daraufhin über die Studie und bot eine Teilnahme an.

2.1.1.2 Datenerhebung und Follow-up

Vor Entlassung wurden die Patienten einer standardisierten Untersuchung unterzogen, einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborwerten, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie, Lungenfunktionstest und Lebensqualität-Fragebögen (Short Form 36 Health Survey [SF-36]) [95]. Ein identischer Ablauf fand zu Follow-up Terminen nach 6, 12, 18, 24, 36 und 60 Monaten zentralisiert an der Universitätsklinik Würzburg statt. Informationen von Patienten, die nicht teilnehmen konnten, erhielt man über ein strukturiertes, standardisiertes telefonisches Follow-up. Dieses wurde von Studienärzten oder spezialisierten Krankenschwestern durchgeführt. Anzahl, Dauer und Gründe von Rehospitalisierungen wurden durch Arztbriefe, Anamnese, den Hausarzt oder das Klinikinformationssystem recherchiert. Für die Subgruppenanalyse in **Kapitel 3.1.4**

wurde nachträglich aus Arztbriefen erhoben, ob ein Patient orales Eisen, Erythrozytenkonzentrate oder Erythropoietin während des Krankenhausaufenthaltes bei Registrierung erhalten hatte.

2.1.1.3 Patientenselektion

Damit ein Fall in die Auswertung einfließen konnte, mussten die Werte zur Bestimmung von Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt Baseline und der Überlebensstatus nach 18 Monaten vorhanden sein.

2.1.2 Datensatz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI-Datensatz)

2.1.2.1 Basisdatensatz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz

Das KNHI ist ein bundesweites Forschungsnetzwerk, das sich zum Ziel gesetzt hat, neue Wege in der Prävention, den Strategien für das Management und den Behandlungsmöglichkeiten von Herzinsuffizienz zu erforschen. Es ist eine 2003 gegründete Allianz aus elf Standorten innerhalb Deutschlands und weiteren nationalen und internationalen Kooperationspartnern, in der sich führende Wissenschaftler mit dem Schwerpunkt Herzinsuffizienz organisiert haben. [93, 96, 97] Eine große Leistung des KNHI ist der klinische Basisdatensatz, der bei allen Netzwerkstudien des KNHI standardisiert gesammelt wird. Die Datensätze werden in einer zentralen Studiendatenbank am Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKSL) aufbewahrt und enthalten Informationen u. a. zu Patientenmerkmalen, Labor-, EKG- und Echokardiographiebefunden. [96] Diese aus multiplen Netzwerkstudien aufgebaute KNHI-Studiendatenbank bietet einmalige Chancen für epidemiologische Analysen und ermöglichte die Gruppierung einer großen Zahl von unterschiedlich schwer kranken Patienten nach der AHA/ACC-Klassifikation.

2.1.2.2 Selektierte Studien und Patienten

Als Selektionskriterien für die ausgewählten KNHI-Studien mussten für die Prävalenzanalyse echokardiographische Parameter vorhanden sein, um die Einteilung nach AHA/ACC-Kriterien vornehmen zu können. Für die Langzeitanalyse zur Mortalität musste zusätzlich ein Überlebensstatus nach fünf Jahren bzw. der

Todeszeitpunkt innerhalb von fünf Jahren bekannt sein und es durften keine pharmakologischen Interventionen durchgeführt worden sein.

Aufgrund dessen waren die Studien Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz (DIAST-CHF), Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie als Manifestation einer autoimmunen Diathese (IKARIUS), INH sowie die Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (ALDO-DHF) für die Prävalenzanalyse geeignet. Die Studien DIAST-CHF, IKARIUS und INH wurden auch für die Langzeitanalyse verwendet.

Die DIAST-CHF Studie identifizierte und rekrutierte Patienten über die hausärztliche Praxis. [98] Die zwischen 50 und 85 Jahre alten Patienten mussten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom, Zeichen der Arteriosklerose oder eine ärztlich gestellte Diagnose einer Herzinsuffizienz aufweisen. Für die IKARIUS Studie wurden fortlaufend Patienten evaluiert, die an die kardiologische Abteilung der Universitätsklinik Marburg mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz überwiesen wurden. [99] Eingeschlossen wurden Patienten mit einem vergrößerten linken Ventrikel und einer eingeschränkten Pumpfunktion bei Ausschluss einer KHK. Für die ALDO-DHF Studie suchten die Studienzentren fortlaufend nach ambulanten und stationären Patienten, die die Vorauswahlkriterien erfüllten. [100] Die Haupteinschlusskriterien waren: Alter ≥ 50 Jahre, NYHA-Klasse II/III, erhaltene LVEF ($\geq 50\%$) und der echokardiographische Beweis einer diastolischen Dysfunktion. Ausführliche Beschreibungen der Studien sind im Anhang einzusehen.

Damit aus diesen vier Studien ein Fall in die Auswertung einfließen konnte, mussten die Daten vollständig und plausibel in Hinblick auf die Bestimmung von Anämie und Niereninsuffizienz und die Einteilung in die AHA/ACC-Stadien sein. Bei der Langzeitanalyse mussten weiterhin ein Überlebensstatus nach fünf Jahren und gegebenenfalls der Todeszeitpunkt bekannt sein.

2.1.2.3 Datenerhebung und Follow-up

Die standardisierte Basisuntersuchung umfasste bei jeder Studie mindestens Anamnese und klinische Untersuchung, EKG, Laboruntersuchung, echokardiographische Untersuchung sowie Lebensqualität-Fragebögen (SF-36) [95]. Ein

identischer Ablauf fand zu allen Follow-up Terminen statt. Allen Studien der Langzeitanalyse gemeinsam war ein Follow-up Termin nach 60 Monaten.

2.1.2.4 Stadieneinteilung der Patienten nach der Klassifikation der American Heart Association und des American College of Cardiology (AHA/ACC)

Die AHA/ACC-Guidelines schlagen vier verschiedene Stadien zur Einteilung der Herzinsuffizienz vor. [4] Im Folgenden wird beschrieben, wie die Definition der Stadien für die vorliegende Analyse operationalisiert wurde (nach Güder et al. [101]).

Das Stadium A definierte sich über das Auftreten der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK oder Adipositas. Patienten im Stadium A zeigten keine aktuellen oder vorangegangenen Symptome einer Herzinsuffizienz und keine strukturelle Herzerkrankung.

In das Stadium B wurden Patienten eingeordnet, wenn sie eine strukturelle Herzerkrankung oder einen vorangegangenen Myokardinfarkt hatten und keine aktuelle oder vorangegangene Symptomatik einer Herzinsuffizienz zeigten. Die Merkmale der strukturellen Herzerkrankung sind in **Kapitel 2.4** erläutert.

Das Stadium C beinhaltete Patienten mit aktueller oder vorangegangener Symptomatik einer Herzinsuffizienz. Stadium C wurde weiter je nach NYHA-Klasse bei Erstpräsentation unterteilt in Stadium C1 mit NYHA-Klasse I oder II und in Stadium C2 mit NYHA-Klasse III.

Das Stadium D fasste Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz in Ruhe zusammen. Hierunter fielen Patienten mit NYHA-Klasse IV oder Ruhedyspnoe und physischem Funktionsscore ≤ 10 (SF-36). [95]

2.1.2.5 Einteilung der Patienten nach Herzinsuffizienztyp

Die Patienten wurden für die Analysen anhand der LVEF und des AHA/ACC-Stadiums in drei Herzinsuffizienztypen eingeteilt. HF_rEF war dabei definiert durch die AHA/ACC-Stadien C und D mit einer LVEF $< 45\%$ und HF_pEF durch die AHA/ACC-Stadien C und D mit einer LVEF $\geq 45\%$. Als dritten Herzinsuffizienztyp definierten die AHA/ACC-Stadien A und B die hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Patienten.

2.2 Ethik und Datenschutz

2.2.1 INH-Datensatz

Die INH-Studie und ihre Erweiterung als INH-Programm wurden als klinische randomisierte kontrollierte Studie registriert, von den verantwortlichen Ethikkommissionen geprüft und positiv bewertet (genauer Studientitel: Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz - Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie, Klinische Studienregistrierung URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN 23325295, Ethikvotum 130/03 der Ethikkommission der Universität Würzburg, Amendments 1-3 vom 4.07.2007, 22.10.2013 und 14.8.2014). Beide Studienprogramme entsprachen in ihrem Untersuchungsansatz der Helsinki Deklaration. Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis zur pseudonymisierten Datenerhebung und Auswertung entsprechend den Vorschriften der europäischen Datenschutz-Grundverordnung. Durch den Einsatz eines hierarchischen Zugriffskonzeptes wurde ein unberechtigter Zugriff auf die Patientendaten ausgeschlossen. Jede Änderung an den Daten wurde über ein automatisches Audit-Trail dokumentiert. Die patientenbezogenen Studienunterlagen werden mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie beim Studienleiter aufbewahrt, die Daten am Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig.

2.2.2 KNHI-Datensatz

Die im KNHI-Datensatz zusätzlich verwendeten Studien ALDO-DHF, DIAST-CHF und IKARIUS wurden von den verantwortlichen Ethikkommissionen geprüft und genehmigt (Aldo-DHF: ISRCTN 94726526, EudraCT-Nr. 2006-002605-31, Ethikvotum (Bearbeitungs-Nr. 6/12/06) der Ethikkommission der Universität Göttingen, Genehmigung des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Vorlage-Nr.: 4032442), Ethikvotum (Nr. 19-169 ex 07/08) der Ethikkommission der Universität Graz, Genehmigung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen (AGES PharmMed), Amendments 1-3 vom 24.04.2008, 07.12.2009 und 16.12.2010; Diast-CHF: Ethikvotum (Aktenzeichen 22/2/04) der Ethikkommission der Universität Göttingen, Amendments 01 und 03 vom 05.07.2004 und

04.03.2011; IKARIUS: Ethikvotum (Aktenzeichen 115-04) der Ethikkommission der Universität Marburg, Amendments 1-3 vom 16.03.2006, 07.09.2010 und 08.04.2014). Alle an den Studien Beteiligten hatten zugesichert, die Deklaration von Helsinki bzw. die einschlägigen Guidelines zu beachten. Alle Patienten erteilten ihre Erlaubnis zur pseudonymisierten Datenerhebung und Auswertung entsprechend den Vorschriften der europäischen Datenschutz-Grundverordnung in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Wahrung des Datenschutzes bei der Datenverarbeitung war durch das Datenschutzkonzept des KNHI gesichert. Kern dieses Konzepts ist die physische Trennung von klinischen Daten, Kenndaten und Probenverwaltungsdaten in Verbindung mit der strikten Aufsicht über die Zusammenführung von Daten, die von einem kleinen Personenkreis der KNHI-Zentrale ausgeübt wird. Dieses Konzept und seine weitere Entwicklung wird kontinuierlich mit den Datenschutzbeauftragten der Länder besprochen.

2.3 Ermittlung des Überlebensstatus

Der Überlebensstatus von Studienteilnehmern wurde durch Befragung des Patienten selbst, der Angehörigen oder des Hausarztes, unter Zuhilfenahme von Arztbriefen oder der elektronischen Krankenakte des Krankenhauses oder der Todesbescheinigung ermittelt. Auch die Information zur Todesursache wurde anhand der gleichen möglichen Optionen gesammelt.

2.4 Echokardiographie der strukturellen Herzerkrankung

Die echokardiographischen Messungen wurden gemäß einem Protokoll durchgeführt, das auf Grundlage von standardisierten Empfehlungen über die Teilprojekte hinweg harmonisiert wurde. Die strukturelle Herzerkrankung wurde durch folgende Parameter bestimmt: linksventrikuläre systolische Dysfunktion (echokardiographisch LVEF <50%), linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Masse Index: >44 bei Frauen oder >48 bei Männern, wobei linksventrikulärer Masse Index = linksventrikuläre Masse / $m^{2,7}$ und linksventrikuläre Masse [g] =

$0,8 \times (1,04 \times ((\text{linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [LVEDD]} + \text{diastolische Septumdicke} + \text{diastolische Hinterwanddicke})^3 - \text{LVEDD}^3)) + 0,6$), linksventrikuläre Dilatation (LVEDD Index $\geq 3,3$ bei Frauen oder $\geq 3,4$ bei Männern, wobei LVEDD Index = LVEDD (cm)/ Körpergröße), linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (E-Welle / E'-Welle > 15 oder $15 > \text{E-Welle} / \text{E}'\text{-Welle} > 8$ und N-terminales pro B-natriuretisches Peptid > 220 pg/ml oder B-natriuretisches Peptid > 200 pg/ml), Klappenerkrankung \geq Grad 2 oder Wandbewegungsstörungen. [102-104] Diese Dissertation konnte auf echokardiographisch sehr gut charakterisierte Datensätze zugreifen, die eine wertvolle Grundlage für die Analysen darstellen.

2.5 Laboranalysen

Blutparameter wie Hämoglobin, Kreatinin, Leukozyten, Triglyceride oder Cholesterin wurden im Rahmen der klinischen Routine bestimmt. Die Analysen erfolgten aus peripher venösem Blut. Für den INH-Datensatz wurde das Hämoglobin mit der Hämatologiestraße XN 9000 (Firma Sysmex) bestimmt und Kreatinin, Ferritin, Eisen und Transferrin mit dem C 8000 Modular Analyzer (Firma Roche) gemessen. Die TSAT wurde mit der Formel $\text{TSAT} = \text{Eisen im Serum } (\mu\text{g/dl}) / \text{Transferrin im Serum } (\text{mg/dl}) * 71$ errechnet. Die eGFR wurde mit der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel bestimmt ($\text{eGFR} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ wenn weiblich})$). Der Faktor Ethnie konnte in dieser Formel aufgrund fehlender Angaben nicht berücksichtigt werden. [105]

2.6 Definition der Komorbiditäten

Die Definitionen aller erwähnten Komorbiditäten sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Definitionen

Entität	Definition
Anämie	Hämoglobin für Männer <13 g/dl und für Frauen <12 g/dl [36]
Niereninsuffizienz	eGFR <60 ml/min/1,73m ²
Eisenmangel	Ferritin <100 µg/l oder Ferritin 100-299 µg/l plus TSAT <20% [1]
Hypertonie	dokumentiert in Krankenakte oder systolischer Blutdruck ≥140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥90 mmHg
Diabetes mellitus	dokumentiert in Krankenakte, antidiabetische Therapie oder HbA1c ≥6,5%
Adipositas	Körpergewicht [kg] ÷ Körpergröße ² [m] ≥30 kg/m ²
Z. n. Myokardinfarkt, COPD, CVE, KHK, Malignom, PAVK	dokumentiert in Krankenakte

Abk.: eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, TSAT = Transferrinsättigung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CVE = cerebrovaskuläre Erkrankung, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzkrankheit

2.7 Datenanalyse und Statistik

Aufgrund der kleinen Fallzahl in Gruppe D (n=51) wurden im Folgenden die Fälle der Gruppen C2 und D zusammengefasst. Für die Analysen wurde eine Gruppeneinteilung je nach Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel vorgenommen und wie folgt bezeichnet: Anämie vorhanden (A+), Anämie nicht vorhanden (A-), Eisenmangel vorhanden (EM+), Eisenmangel nicht vorhanden (EM-), Niereninsuffizienz vorhanden (NI+) und Niereninsuffizienz nicht vorhanden (NI-). Der Eisenmangel konnte nur in der INH-Studie

betrachtet werden. Somit ergaben sich acht Gruppen bei den INH-Daten bzw. vier Gruppen bei den KNHI-Daten. In **Kapitel 3.1.3** wurde anhand der INH-Daten der prognostische Einfluss auf die Sterblichkeit jeder Ursache, die Sterblichkeit aus kardiovaskulären Ursachen (Myokardinfarkt, therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen, Asystolie, chronisches Pumpversagen oder andere kardiale Ursache), die Rehospitalisierung jeder Ursache und die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz analysiert. In den **Kapiteln 3.3.2** und **3.4.2** wurde anhand der KNHI-Daten der prognostische Einfluss auf die Sterblichkeit jeder Ursache untersucht.

In dieser post-hoc Analyse wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt, falls diese normalverteilt waren, und als Mediane mit oberem und unterem Quartil, falls diese nicht normalverteilt waren. Kategoriale Variablen wurden durch Häufigkeiten und Prozentwerte beschrieben. Die einfaktorielle Varianzanalyse, der Mann-Whitney-U-Test, der ungepaarte t-Test und der Kruskal-Wallis-H Test wurden genutzt, um kontinuierliche Variablen zu vergleichen. Der Chi-Quadrat Test und Fisher's exact Test wurden herangezogen, um kategoriale Variablen zu vergleichen. Kaplan-Meier-Kurven und der Log Rank Test wurden berechnet, um die jeweiligen Gruppen miteinander zu vergleichen. Das Risiko für den jeweiligen Endpunkt wurde mithilfe der Cox Regression ermittelt. Wenn möglich, wurde für Alter und Geschlecht adjustiert. Die Hazard Ratios wurden mit einem 95%-igen Konfidenzintervall ausgedrückt. Alle p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant bezeichnet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Alle Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 22 (IBM Corp.) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Programme Microsoft Excel 2013, Office Power Point 2013 sowie Venn Diagram Plotter verwendet.

[106]

3 Ergebnisse

3.1 Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)

3.1.1 Patientencharakteristika (INH-Datensatz)

Von 1022 teilnehmenden Patienten des INH-Programms entsprachen 953 Patienten den Selektionskriterien in **Kapitel 2** und wurden in die folgenden Analysen eingeschlossen. 69 Patienten wurden aufgrund fehlender Informationen ausgeschlossen.

In **Tabelle 2** sind die Charakteristika aller Patienten sowie Untergruppen mit und ohne Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel dargestellt. Patienten mit Anämie waren älter und hatten häufiger eine höhere NYHA Klasse. Bezüglich des Geschlechts waren keine Unterschiede ersichtlich. Mit Ausnahme der Hypertonie und chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) waren alle untersuchten Komorbiditäten bei anämischen Patienten mit einer signifikant erhöhten Prävalenz verbunden. Ebenfalls bei Anämie erhöht zeigten sich die Laborwerte für Erythropoetin und C-reaktives Protein (CRP).

Patienten mit Niereninsuffizienz waren älter, häufiger weiblich und öfter in einer höheren NYHA-Klasse. Niereninsuffizienz war mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Komorbiditäten verbunden mit Ausnahme von Eisenmangel, COPD und Malignom. Auch das CRP war für niereninsuffiziente Patienten erhöht.

Eisenmangel trat häufiger bei weiblichen Patienten unabhängig vom Alter auf und war häufiger mit NYHA III verbunden. Anämie und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) traten signifikant häufiger zusammen mit Eisenmangel auf. Die Leukozyten wiesen bei Eisenmangel einen niedrigeren Wert auf.

3 Ergebnisse

Tabelle 2: Patientencharakteristika eingeteilt nach Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 25)

	FW	Gesamt n = 953	A - n = 661	A + n = 292	p	NI - n = 553	NI + n = 400	p	EM - n = 503	EM + n = 450	p
Klinische Charakteristika											
Alter [Jahre]	/	68,0 (12,3)	66,5 (12,4)	71,5 (11,5)	<0,001	64,5 (12,9)	72,9 (9,6)	<0,001	67,9 (12,3)	68,2 (12,3)	0,721
Weiblich [n, (%)]	/	270 (28,3)	189 (28,6)	81 (27,7)	0,815	119 (21,5)	151 (37,8)	<0,001	97 (19,3)	173 (38,4)	<0,001
LVEF [%]	/	30 (25;35)	30 (25;35)	30 (25;35)	0,822	30 (25;35)	30 (25;35)	0,871	30 (25;35)	30 (25;35)	0,400
Herzfrequ. [Schläge/min]	/	72,4 (11,3)	71,4 (10,8)	74,6 (11,9)	<0,001	72,2 (11,6)	72,6 (10,8)	0,616	72,3 (11,6)	72,5 (10,9)	0,769
RR systolisch [mmHg]	1	121 (18,3)	122 (18,0)	119 (18,8)	0,019	121 (18,1)	121 (18,5)	0,933	121 (17,9)	121 (18,7)	0,715
NYHA I	/	19 (2,0)	15 (2,3)	4 (1,4)	0,457	18 (3,3)	1 (0,3)	0,001	10 (2,0)	9 (2,0)	1
NYHA II		513 (53,8)	380 (57,5)	133 (45,5)	0,001	360 (65,1)	153 (38,3)	<0,001	290 (57,7)	223 (49,6)	0,013
NYHA III		381 (40,0)	251 (38,0)	130 (44,5)	0,062	156 (28,2)	225 (56,3)	<0,001	185 (36,8)	196 (43,6)	0,034
NYHA IV		40 (4,2)	15 (2,3)	25 (8,6)	<0,001	19 (3,4)	21 (5,3)	0,191	18 (3,6)	22 (4,9)	0,335
Body Mass Index	6	27 (4,8)	27 (4,9)	26 (4,5)	<0,001	27 (4,7)	27 (4,9)	0,754	27 (4,6)	27 (5,0)	0,474
Lungenstauung (RT)	151	367 (45,8)	230 (41,5)	137 (55,2)	<0,001	196 (42,5)	171 (50,1)	0,038	176 (42,2)	191 (49,6)	0,40
Ödeme	4	333 (35,1)	199 (30,2)	134 (46,2)	<0,001	149 (27,1)	184 (46,1)	<0,001	155 (30,9)	178 (39,7)	0,005
Pulmonale RGs	163	161 (20,4)	101 (18,5)	60 (24,6)	0,056	71 (15,1)	90 (28,0)	<0,001	72 (17,6)	89 (23,3)	0,052
Halsvenenstauung	15	110 (11,7)	70 (10,8)	40 (13,9)	0,187	36 (6,6)	74 (18,9)	<0,001	54 (11,0)	56 (12,6)	0,477
Komorbiditäten											
Anämie	/	292 (30,6)	/	/	/	129 (23,3)	163 (40,8)	<0,001	134 (26,6)	158 (35,1)	0,005
Niereninsuffizienz	/	400 (42,0)	237 (35,9)	163 (55,8)	<0,001	/	/	/	199 (39,6)	201 (44,7)	0,115
Eisenmangel	/	450 (47,2)	292 (44,2)	158 (54,1)	0,005	249 (45,0)	201 (50,3)	0,115	/	/	/
Hypertonie	/	757 (79,4)	517 (78,2)	240 (82,2)	0,166	416 (75,2)	341 (85,3)	<0,001	393 (78,1)	364 (80,9)	0,298
Diabetes mellitus	/	383 (40,2)	237 (35,9)	146 (50,0)	<0,001	182 (32,9)	201 (50,3)	<0,001	191 (38,0)	192 (42,7)	0,146
KHK	/	547 (57,4)	343 (51,9)	204 (69,9)	<0,001	291 (52,6)	256 (64,0)	0,001	284 (56,5)	263 (58,4)	0,555
PAVK	/	121 (12,7)	73 (11,0)	48 (16,4)	0,026	58 (10,5)	63 (15,8)	0,018	51 (10,1)	70 (15,6)	0,015
COPD	/	171 (17,9)	114 (17,2)	57 (19,5)	0,411	97 (17,5)	74 (18,5)	0,733	85 (16,9)	86 (19,1)	0,398

3 Ergebnisse

	FW	Gesamt	A -	A +	p	NI -	NI +	p	EM -	EM +	p
Malignom	/	114 (12,0)	63 (9,5)	51 (17,5)	0,001	57 (10,3)	57 (14,3)	0,069	62 (12,3)	52 (11,6)	0,765
Adipositas	6	221 (23,3)	177 (26,9)	44 (15,3)	<0,001	129 (23,4)	92 (23,3)	1	119 (23,8)	102 (22,8)	0,758
Z. n. Myokardinfarkt	/	432 (45,3)	268 (40,5)	164 (56,2)	<0,001	224 (40,5)	208 (52,0)	<0,001	221 (43,9)	211 (46,9)	0,363
Laboruntersuchung											
Hämoglobin [g/dl]	/	13,5 (2,0)	14,5 (1,3)	11,2 (1,2)	<0,001	13,9 (1,8)	13,0 (2,1)	<0,001	13,9 (2,0)	13,1 (1,9)	<0,001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/	67,7 (39,1)	71,6 (42,6)	58,7 (27,8)	<0,001	85,7 (41,7)	42,8 (13,3)	<0,001	70,0 (47,8)	65,1 (26,2)	0,055
EPO [mIU/ml]	27	14 (9;26)	12 (8;20)	22 (13;39)	<0,001	13 (8;22)	17 (10;30)	<0,001	12 (8;23)	16 (10;29)	<0,001
Ferritin [µg/l]	/	208 (113;358)	211 (119;347)	183 (100;392)	0,367	213 (117;360)	190 (103;354)	0,240	346 (218;618)	112 (67;178)	<0,001
Transferrin [mg/dl]	/	273 (59,2)	277 (55,7)	263 (65,5)	0,001	274 (58,3)	272 (60,6)	0,597	251 (48,7)	298 (60,1)	<0,001
TSAT [%]	/	19,8 (11,1)	21,3 (11,0)	16,4 (10,9)	<0,001	21,0 (11,8)	18,2 (10,1)	<0,001	24,9 (12,2)	14,2 (6,0)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	39	3035 (1073;7851)	2257 (843;5146)	5730 (2319;13038)	<0,001	1936 (680;4386)	5904 (2232;13789)	<0,001	2523 (940;6832)	3631 (1274;8208)	0,002
Troponin I [ng/ml]	81	0,04 (0,02;0,09)	0,04 (0,02;0,08)	0,05 (0,03;0,11)	0,001	0,04 (0,02;0,07)	0,05 (0,03;0,11)	<0,001	0,04 (0,02;0,08)	0,05 (0,03;0,09)	0,036
Cholesterin [mg/dl]	59	172 (47)	180 (46,9)	156 (43,7)	<0,001	176 (44,9)	167 (50,0)	0,005	175 (47,4)	169 (46,8)	0,051
Albumin [g/dl]	171	4,1 (0,8)	4,3 (0,8)	3,8 (0,7)	<0,001	4,2 (0,8)	4,1 (0,8)	0,007	4,2 (0,8)	4,1 (0,8)	0,214
Triglyceride [mg/dl]	67	113 (82;159)	117 (86;167)	106 (76;148)	0,001	115 (83;160)	111 (82;159)	0,745	115 (83;169)	111 (81;151)	0,231
Leukozyten [10 ⁹ /l]	/	8,4 (3,2)	8,3 (2,9)	8,6 (3,8)	0,170	8,2 (3,3)	8,6 (3,1)	0,086	8,7 (3,7)	8,0 (2,6)	0,002
TNF α [pg/ml]	65	13 (10;17)	13 (10;16)	14 (12;21)	<0,001	12 (9;16)	15 (12;19)	<0,001	13 (11;18)	13 (10;17)	0,573
hsCRP [mg/l]	12	9,2 (3,3;24,9)	7,9 (2,8;19,6)	16,1 (5,3;39,8)	<0,001	7,9 (2,6;20,2)	13,3 (4,3;30,4)	<0,001	8,5 (2,8;26,1)	10,2 (3,8;24,0)	0,261

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen) oder Mediane (oberes und unteres Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: FW = Fehlende Werte, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Herzfreq. = Herzfrequenz, RR = Blutdruck, NYHA = New York Heart Association, RT = Röntgen-Thorax-Befund, RG = Rasselgeräusch, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z. n. = Zustand nach, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EPO = Erythropoetin, TSAT = Transferrinsättigung, NT-proBNP = N-terminales pro B-natriuretisches Peptid, TNF = Tumornekrosefaktor, hsCRP = hoch sensitives C-reaktives Protein

Tabelle 3 stellt wichtige Charakteristika der 953 eingeschlossenen Patienten denen der 69 ausgeschlossenen Patienten gegenüber. Dabei zeigte sich, dass bei keiner der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten bestand.

Tabelle 3: Patientencharakteristika der in die Analysen aus- versus eingeschlossenen Patienten

	FW	Gesamt n = 1022	Ausgeschlossene Patienten n = 69	Eingeschlossene Patienten n = 953	p
Klinische Charakteristika					
Alter [Jahre]	/	67,9 (12,6)	66,2 (15,8)	68,0 (12,3)	0,246
Weiblich [n, (%)]	/	292 (28,6)	22 (31,9)	270 (28,3)	0,581
NYHA I	/	21 (2,1)	2 (2,9)	19 (2,0)	0,648
NYHA II		555 (54,3)	42 (60,9)	513 (53,8)	0,264
NYHA III		405 (39,6)	24 (34,8)	381 (40,0)	0,445
NYHA IV		41 (4,0)	1 (1,4)	40 (4,2)	0,517
Komorbiditäten					
Anämie	/	321 (31,4)	29 (42,0)	292 (30,6)	0,059
Niereninsuffizienz	/	427 (41,8)	27 (39,1)	400 (42,0)	0,705
Hypertonie	1	808 (79,1)	51 (75,0)	757 (79,4)	0,439
Diabetes mellitus	/	408 (39,9)	25 (36,2)	383 (40,2)	0,611
Koronare Herzkrankheit	/	586 (57,3)	39 (56,5)	547 (57,4)	0,900
PAVK	/	127 (12,4)	6 (8,7)	121 (12,7)	0,449
COPD	/	184 (18,0)	13 (18,8)	171 (17,9)	0,871
Malignom	/	123 (12,0)	9 (13,0)	114 (12,0)	0,705
Z. n. Myokardinfarkt	/	458 (44,8)	26 (37,7)	432 (45,3)	0,259

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen) oder Mediane (oberes und unteres Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

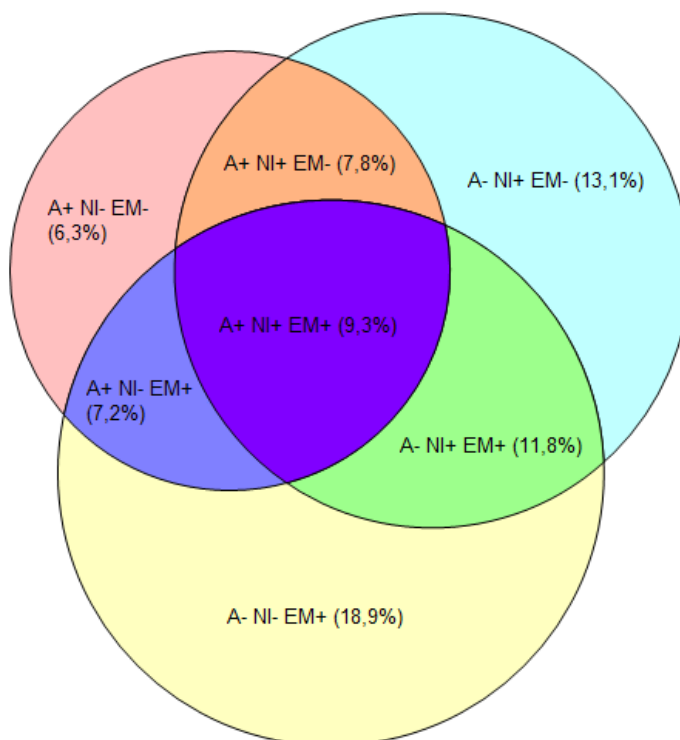
Abk.: FW = Fehlende Werte, NYHA = New York Heart Association, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.1.2 Prävalenz der drei Komorbiditäten

Die Prävalenz von Anämie, Eisenmangel und Niereninsuffizienz einzeln und kombiniert ist in **Abbildung 2** dargestellt. Insgesamt waren Anämie bei 30,6%, Niereninsuffizienz bei 42,0% und Eisenmangel bei 47,2% der Patienten vorhan-

den. 74,4% der Population waren von mindestens einer der Komorbiditäten betroffen, 36,1% von mindestens zwei Komorbiditäten und 9,3% von allen drei Komorbiditäten.

Abbildung 2: Venn Diagramm zur proportionalen Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel alleine sowie als Kombination aus zwei oder drei dieser Komorbiditäten



Die 74,4% der Population mit mindestens einer der Komorbiditäten sind in der Grafik näher aufgeschlüsselt.

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.1.3 Prognostische Relevanz bei akut dekompenzierten Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung

Wurden alle Patienten mit Anämie oder alle Patienten mit Niereninsuffizienz betrachtet, so ergaben die Hazard Ratios erhöhte Risiken für die Sterblichkeit jeder Ursache, die Sterblichkeit aus kardiovaskulären Ursachen, die Rehospitalisierung jeder Ursache und die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (für

3 Ergebnisse

alle $p < 0,001$). Entsprechend waren die Hazard Ratios bei Eisenmangel für keinen Endpunkt signifikant erhöht.

Tabelle 4: Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität und Rehospitalisierungen während 18 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel

Gesamt n = 953	ACM n=193 n (%) HR (95% CI); p Adju. HR* (95%CI); p	CVCM n=104 n (%) HR (95% CI); p Adju. HR* (95%CI); p	ACH n=527 n (%) HR (95% CI); p Adju. HR* (95%CI); p	HFCH n=189 n (%) HR (95% CI); p Adju. HR* (95%CI); p
A- / NI- / EM- n = 244	n = 24 (9,8%) Referenzgruppe Referenzgruppe	n = 7 (2,9%) Referenzgruppe Referenzgruppe	n = 116 (47,5%) Referenzgruppe Referenzgruppe	n = 27 (11,1%) Referenzgruppe Referenzgruppe
A+ / NI- / EM- n = 60	n = 12 (20,0%) 2,2 (1,1-4,4); 0,027 1,9 (0,9-3,8); 0,070	n = 4 (6,7%) 2,5 (0,7-8,5); 0,147 2,0 (0,6-6,9); 0,263	n = 36 (60,0%) 1,5 (1,0-2,2); 0,028 1,4 (1,0-2,1); 0,062	n = 16 (26,7%) 2,8 (1,5-5,1); 0,001 2,5 (1,4-4,7); 0,003
A- / NI+ / EM- n = 125	n = 28 (22,4%) 2,4 (1,4-4,2); 0,001 1,9 (1,1-3,3); 0,022	n = 15 (12,0%) 4,4 (1,8-10,9); 0,001 3,2 (1,3-8,0); 0,011	n = 68 (54,4%) 1,2 (0,9-1,6); 0,195 1,1 (0,8-1,5); 0,612	n = 26 (20,8%) 2,1 (1,2-3,5); 0,009 1,7 (1,0-3,0); 0,052
A- / NI- / EM+ n = 180	n = 20 (11,1%) 1,1 (0,6-2,1); 0,669 1,2 (0,7-2,2); 0,570	n = 11 (6,1%) 2,1 (0,8-5,5); 0,115 2,2 (0,9-5,8); 0,099	n = 83 (46,1%) 1,0 (0,7-1,3); 0,899 1,0 (0,7-1,3); 0,945	n = 22 (12,2%) 1,1 (0,6-2,0); 0,686 1,2 (0,7-2,0); 0,614
A+ / NI- / EM+ n = 69	n = 17 (24,6%) 2,8 (1,5-5,2); 0,001 2,4 (1,3-4,4); 0,007	n = 8 (11,6%) 4,5 (1,6-12,3); 0,004 3,5 (1,3-9,7); 0,016	n = 43 (62,3%) 1,7 (1,2-2,4); 0,003 1,6 (1,1-2,3); 0,009	n = 13 (18,8%) 2,0 (1,0-3,8); 0,046 1,8 (0,9-3,4); 0,095
A- / NI+ / EM+ n = 112	n = 28 (25,0%) 2,8 (1,6-4,8); <0,001 2,2 (1,3-3,9); 0,006	n = 20 (17,9%) 6,7 (2,9-15,9); <0,001 4,9 (2,0-11,8); <0,001	n = 69 (61,6%) 1,6 (1,2-2,1); 0,003 1,4 (1,0-1,9); 0,038	n = 30 (26,8%) 2,8 (1,7-4,8); <0,001 2,5 (1,4-4,3); 0,001
A+ / NI+ / EM- n = 74	n = 36 (48,6%) 6,3 (3,8-10,5); <0,001 4,3 (2,5-7,4); <0,001	n = 21 (28,4%) 12,4 (5,3-29,2); <0,001 7,5 (3,1-18,1); <0,001	n = 52 (70,3%) 2,2 (1,6-3,1); <0,001 1,9 (1,3-2,6); <0,001	n = 26 (35,1%) 4,4 (2,6-7,5); <0,001 3,4 (1,9-5,9); <0,001
A+ / NI+ / EM+ n = 89	n = 28 (31,5%) 3,7 (2,1-6,3); <0,001 2,8 (1,6-4,9); <0,001	n = 18 (20,2%) 8,0 (3,3-19,2); <0,001 5,6 (2,3-13,6); <0,001	n = 60 (67,4%) 2,1 (1,5-2,9); <0,001 1,9 (1,3-2,6); <0,001	n = 29 (32,6%) 3,8 (2,3-6,5); <0,001 3,2 (1,9-5,5); <0,001

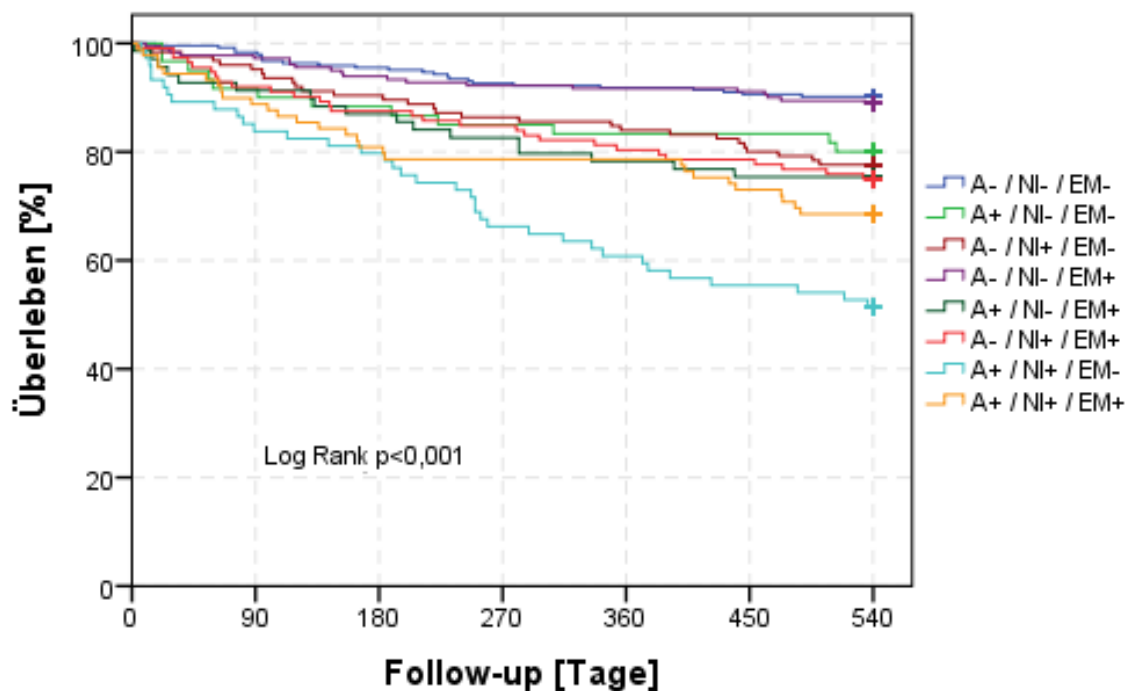
* adjustiert für Alter und Geschlecht

Abk.: ACM = Sterblichkeit jeder Ursache, CVCM = Sterblichkeit aus kardiovaskulären Ursachen, ACH = Rehospitalisierung jeder Ursache, HFCH = Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, (adju.) HR = (adjustiertes) Hazard Ratio, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

In **Tabelle 4** sind die Fallzahlen und Hazard Ratios für die Mortalität jeder Ursache während 18 Monaten für die acht verschiedenen Gruppen dargestellt. Die

höchste Sterblichkeit trat in der Gruppe aus anämischen und niereninsuffizienten Patienten ohne Eisenmangel mit 48,6% auf. In der Gruppe aus Patienten ohne eine der Komorbiditäten lag die Sterblichkeit mit 9,8% am niedrigsten. Mithilfe der Hazard Ratios wurden alle anderen Gruppen mit dieser verglichen. Außer für den alleinigen Eisenmangel ($p=0,669$) zeigten diese in der nicht adjustierten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht stellte sich auch die alleinige Anämie als nicht signifikant heraus. **Abbildung 3** stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die acht Gruppen dar (Log Rank Test $p<0,001$).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Sterblichkeit jeder Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden

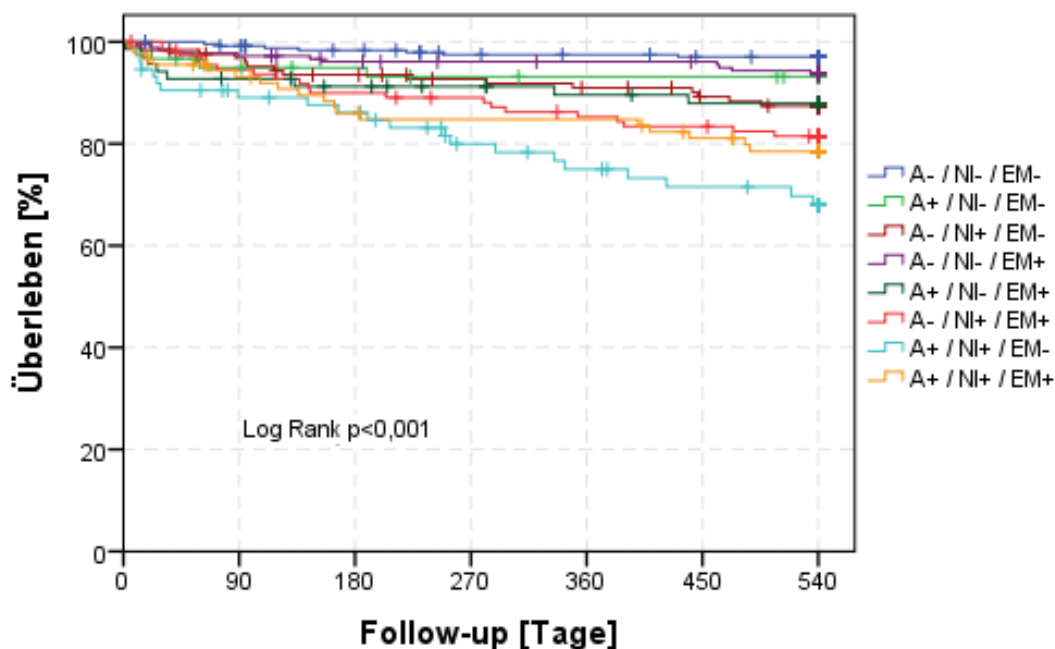


Fallzahl:

A-/NI-/EM-	244	240	233	226	224	221	220
A+/NI-/EM-	60	55	53	51	50	50	48
A-/NI+/EM-	125	119	113	108	105	100	97
A-/NI-/EM+	180	175	169	166	165	164	160
A+/NI-/EM+	69	63	60	57	54	52	52
A-/NI+/EM+	112	103	98	95	90	88	84
A+/NI+/EM-	74	62	59	49	45	41	38
A+/NI+/EM+	89	79	72	70	70	65	61

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Sterblichkeit aus kardiovaskulärer Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden



Fallzahl:

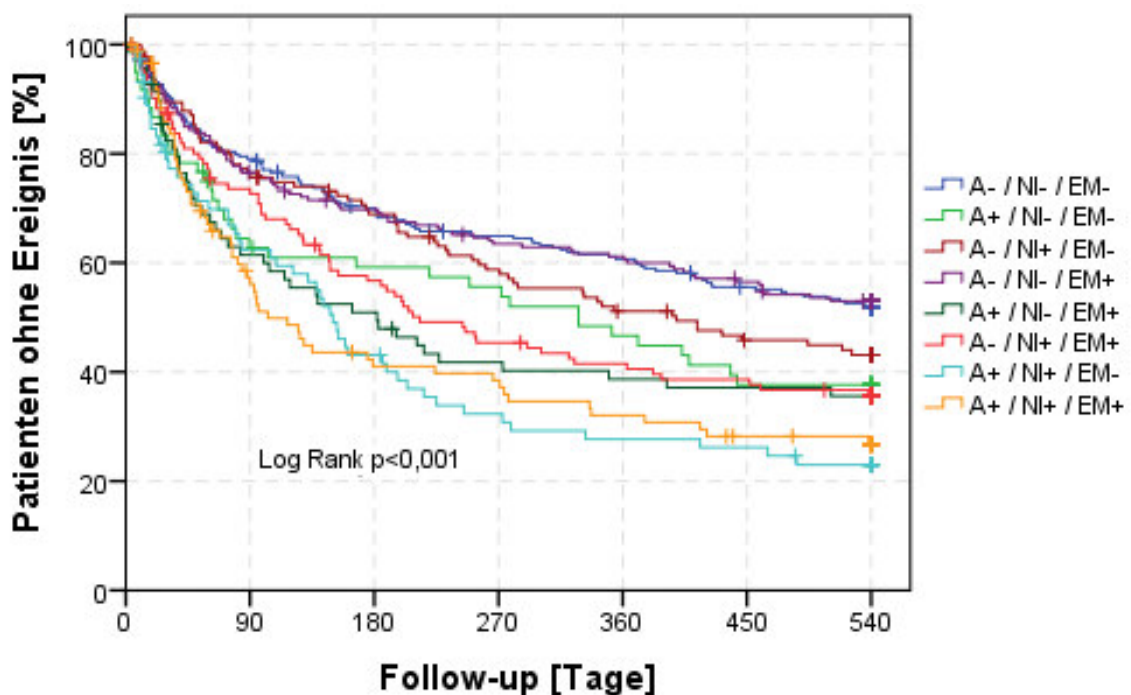
A-/NI-/EM-	244	242	240	238	238	237	237
A+/NI-/EM-	60	57	57	56	56	56	56
A-/NI+/EM-	125	121	117	116	114	112	110
A-/NI-/EM+	180	175	173	173	173	173	169
A+/NI-/EM+	69	64	63	63	62	61	61
A-/NI+/EM+	112	106	101	100	96	94	92
A+/NI+/EM-	74	66	64	60	57	55	53
A+/NI+/EM+	89	83	77	76	76	73	71

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Tabelle 4 führt die kardiovaskuläre Mortalität während 18 Monaten für die acht Gruppen auf. In der Gruppe aus anämischen und niereninsuffizienten Patienten ohne Eisenmangel verstarben die meisten Menschen (28,4%) aus kardiovaskulären Gründen. Die Gruppe aus Patienten ohne eine der Komorbiditäten wies die niedrigste Mortalität mit 2,9% auf. Damit wurden anhand der Hazard Ratios alle anderen Gruppen verglichen. Dabei ergab sich nur für die alleinige Anämie und für den alleinigen Eisenmangel kein erhöhtes Risiko. Das höchste Risiko ergab sich für anämische und niereninsuffiziente Patienten ohne

Eisenmangel (adjustiertes Hazard Ratio [95%-iges Konfidenzintervall]: 7,5 [3,1-18,1]; $p < 0,001$). **Abbildung 4** zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Log Rank $p < 0,001$).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Rehospitalisierung jeder Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden



Fallzahl:

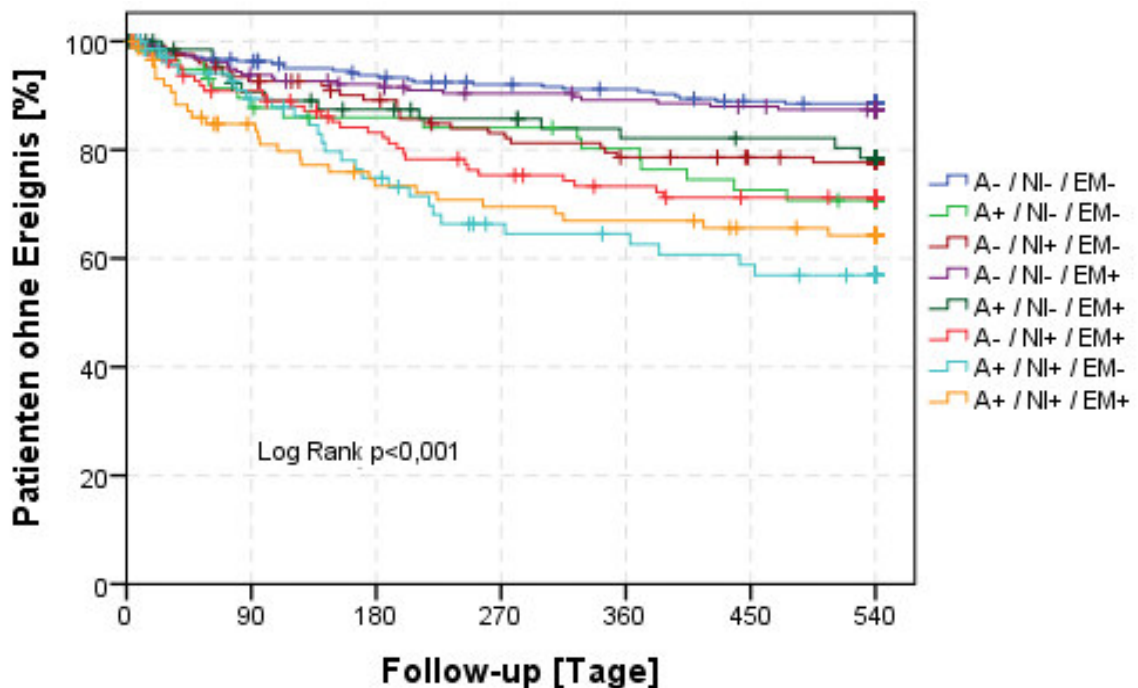
A-/NI-/EM-	244	193	171	159	149	137	128
A+/NI-/EM-	60	38	36	34	29	24	24
A-/NI+/EM-	125	96	87	75	66	60	57
A-/NI-/EM+	180	138	126	115	111	103	97
A+/NI-/EM+	69	43	36	30	28	27	26
A-/NI+/EM+	112	83	65	53	49	46	43
A+/NI+/EM-	74	48	35	28	25	24	22
A+/NI+/EM+	89	53	40	38	33	30	29

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Tabelle 4 zeigt außerdem die Rehospitalisierungen jeder Ursache während 18 Monaten für die acht verschiedenen Gruppen. Die meisten Rehospitalisierungen

traten in der Gruppe aus anämischen und niereninsuffizienten Patienten ohne Eisenmangel auf (70,3%). Verglichen mit Patienten ohne Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel zeigten die Hazard Ratios auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein erhöhtes Risiko bei der Kombination aus zwei oder allen drei Komorbiditäten. Die Hazard Ratios für die einzelnen Komorbiditäten waren mit Ausnahme des nicht adjustierten Hazard Ratios für die alleinige Anämie nicht signifikant. **Abbildung 5** stellt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die acht verschiedenen Gruppen dar (Log Rank $p < 0,001$).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden



Fallzahl:

A-/NI-/EM-	244	235	229	225	223	218	217
A+/NI-/EM-	60	53	52	51	49	45	44
A-/NI+/EM-	125	116	112	105	100	100	99
A-/NI-/EM+	180	169	166	163	161	159	158
A+/NI-/EM+	69	63	61	60	58	58	56
A-/NI+/EM+	112	102	94	86	84	82	82
A+/NI+/EM-	74	67	58	53	52	49	48
A+/NI+/EM+	89	76	67	64	62	61	60

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Tabelle 4 zeigt zudem die Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz während 18 Monaten für die acht verschiedenen Gruppen. Bei anämischen und niereninsuffizienten Patienten ohne Eisenmangel trat dieses Ereignis am häufigsten auf (35,1%) und bei Patienten ohne eine der Komorbiditäten am seltensten (11,1%). Mit diesen Fällen als Referenzgruppe ergab sich anhand der nicht adjustierten Hazard Ratios ein erhöhtes Risiko für alle Gruppen mit Ausnahme des alleinigen Eisenmangels. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht war zusätzlich das Risiko für die alleinige Niereninsuffizienz und die Kombination aus Anämie und Eisenmangel nicht signifikant. Das höchste Risiko hatten demnach anämische und niereninsuffiziente Patienten ohne Eisenmangel (adjustiertes Hazard Ratio [95%-iges Konfidenzintervall] 3,4 (1,9-5,9); $p < 0,001$). In **Abbildung 6** sind die Kaplan-Meier-Kurven der acht Gruppen in Bezug auf die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dargestellt (Log Rank $p < 0,001$).

3.1.4 Subgruppenanalyse zur prognostischen Bedeutung von Eisenmangel bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz

Tabelle 5 vergleicht die Patientencharakteristika der zwei Subgruppen aus anämischen und niereninsuffizienten Patienten mit oder ohne Eisenmangel miteinander. Die zwei Subgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Herzfrequenz, systolischem Blutdruck, Ejektionsfraktion oder Body Mass Index. Die Subgruppe ohne Eisenmangel hatte einen niedrigeren Frauenanteil, seltener Ödeme, weniger Vorhofflimmern und häufiger einen Zustand nach Myokardinfarkt. Zudem zeigte sich in dieser Subgruppe ein höheres Ferritin, eine höhere TSAT und ein niedrigeres Transferrin. Bei den untersuchten Komorbiditäten zeigte sich nur bezüglich Vorhofflimmern und Zustand nach Myokardinfarkt ein signifikanter Unterschied. Die beiden Subgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der alleinigen oder gemeinsamen Gabe von oralem Eisen oder Erythrozytenkonzentraten. Erythropoetin nahmen nur zwei Patienten ein.

Wurden die beiden Subgruppen in Bezug auf Mortalität und Rehospitalisierung untersucht, so unterschieden sie sich nur in Hinsicht auf die Mortalität jeder Ursache signifikant voneinander ($p=0,036$). Die Kaplan-Meier-Kurven hierzu sind in **Abbildung 3** dargestellt. Für die zwei Subgruppen fiel der Log Rank Test für Sterblichkeit jeder Ursache mit $p=0,029$ signifikant aus. Das Hazard Ratio betrug 0,58 (0,35-0,95 95%iges Konfidenzintervall; $p=0,031$). Wurde für Geschlecht, Alter, Ejektionsfraktion und NYHA-Klasse (NYHA I und II versus III und IV) adjustiert, so ergab sich ein Hazard Ratio von 0,58 (0,34-0,97 95%iges Konfidenzintervall; $p=0,039$).

Tabelle 5: Charakteristika von Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz eingeteilt nach Vorhandensein oder Fehlen von Eisenmangel (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 35)

	FW	Gesamt n = 163	A+ / NI+ / EM- n = 74	A+ / NI+ / EM+ n = 89	p
Klinische Charakteristika					
Alter [Jahre]	/	75 (70;80)	76 (70;82)	74 (70;79)	0,169
Weiblich [n, (%)]	/	52 (31,9)	17 (23,0)	35 (39,3)	0,029
Herzfrequenz [Schläge/min]	/	76 (64;80)	76 (65;84)	76 (64;80)	0,492
Blutdruck, systolisch [mmHg]	1	120 (105;130)	120 (105;130)	120 (104;130)	0,780
NYHA I	/	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,1)	1
NYHA II		55 (33,7)	31 (41,9)	24 (27,0)	0,048
NYHA III		93 (57,1)	38 (51,4)	55 (61,8)	0,205
NYHA IV		14 (8,6)	5 (6,8)	9 (10,1)	0,578
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	/	30 (25;35)	31 (25;34)	30 (25;36)	0,630
Body Mass Index	4	26,7 (4,8)	26,0 (4,5)	27,3 (4,9)	0,071
Lungenstauung (Röntgen-Thorax-Befund)	21	75 (52,8)	32 (50,0)	43 (55,1)	0,613
Ödeme	1	80 (49,4)	30 (40,5)	50 (56,8)	0,042
Pulmonale Rasselgeräusche	33	33 (25,4)	15 (25,9)	18 (25,0)	1
Halsvenenstauung	1	28 (17,3)	12 (16,2)	16 (18,2)	0,836
Komorbiditäten					
Hypertonie	/	140 (85,9)	62 (83,8)	78 (87,6)	0,506
Diabetes mellitus	/	98 (60,1)	43 (58,1)	55 (61,8)	0,748
Koronare Herzkrankheit	/	122 (74,8)	60 (81,1)	62 (69,7)	0,106
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	/	36 (22,1)	14 (18,9)	22 (24,7)	0,449
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	/	30 (18,4)	12 (16,2)	18 (20,2)	0,548
Cerebrovaskuläre Erkrankung	/	31 (19,0)	11 (14,9)	20 (22,5)	0,236
Malignom	/	32 (19,6)	16 (21,6)	16 (18,0)	0,693
Vorhofflimmern	/	58 (35,6)	19 (25,7)	39 (43,8)	0,021
Z.n. Myokardinfarkt	/	100 (61,3)	54 (73,0)	46 (51,7)	0,006

3 Ergebnisse

	FW	Gesamt	A+ / NI+ / EM-	A+ / NI+ / EM+	p
Laboruntersuchung					
Hämoglobin [g/dl]	/	11,0 (1,2)	11,0 (1,2)	11,0 (1,2)	0,765
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/	41 (31;52)	41 (28;49)	41 (32;52)	0,173
Erythropoetin [mIU/ml]	3	25 (13;41)	21 (11;41)	27 (14;41)	0,149
Ferritin [µg/l]	/	182 (100;393)	417 (289;720)	123 (61;169)	<0,001
Transferrin [mg/dl]	/	253 (218;300)	223 (189;251)	288 (247;342)	<0,001
TSAT [%]	/	13 (10;21)	21 (13;26)	11 (7;15)	<0,001
Ferritin <100 µg/l	/	40 (24,5)	0 (0,0)	40 (44,9)	<0,001
Ferritin 100-299 µg/l und TSAT <20%	/	49 (30,1)	0 (0,0)	59 (55,1)	<0,001
TSAT ≤19,8%	/	119 (73,0)	35 (47,3)	84 (94,4)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	4	8993 (3327;18855)	10147 (3657;23005)	8257 (3038;15904)	0,246
Troponin I [ng/ml]	17	0,06 (0,04;0,12)	0,06 (0,04;0,15)	0,06 (0,04;0,11)	0,292
Leukozyten [10 ⁹ /l]	/	8,1 (6,4;10,4)	8,0 (6,3;10,5)	8,1 (6,4;10,3)	0,927
TNF α [pg/ml]	9	16 (13;22)	18 (13;25)	15 (13;20)	0,222
C-reaktives Protein [mg/l]	2	20 (7;47)	24 (6;62)	20 (7;35)	0,250
Interleukin-6 [pg/ml]	2	9,1 (4,4;17,4)	10,5 (5,2;19,5)	8,3 (3,9;14,5)	0,247
Cholesterin [mg/dl]	13	154 (47,3)	153 (46,0)	156 (48,8)	0,709
Albumin [g/dl]	38	3,7 (3,4;4,2)	3,6 (3,1;4,0)	3,8 (3,5;4,2)	0,063
Triglyceride [mg/dl]	14	105 (76;149)	105 (80;134)	105 (76;150)	0,921
ASAT [U/l]	3	26 (19;40)	28 (20;45)	25 (19;36)	0,162
ALAT [U/l]	2	23 (15;41)	26 (16;50)	21 (15;37)	0,126
γ-GT [U/l]	7	57 (27;114)	55 (27;100)	67 (30;121)	0,444
Medikamente					
Orales Eisen	20	15 (10,5)	4 (6,5)	11 (13,6)	0,270
Orales Eisen oder Erythrozytenkonzentrat	20	29 (20,3)	11 (17,7)	18 (22,2)	0,537
Erythrozytenkonzentrat	20	17 (11,9)	7 (11,3)	10 (12,3)	1

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen) oder Mediane (oberes und unteres Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: FW = Fehlende Werte, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, EM = Eisenmangel, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, NYHA = New York Heart Association, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, TSAT = Transferrinsättigung, NT-proBNP = N-terminales pro B-natriuretisches Peptid, TNF = Tumornekrosefaktor, ALAT = Alanin-Aminotransferase, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, γ-GT = γ-Glutamyl Transferase, MR-proADM = Mid regional pro-adrenomedullin

3.2 Patientencharakteristika (KNHI-Datensatz)

Den Selektionskriterien in **Kapitel 2** entsprachen 3344 Fälle, die in die Prävalenzanalyse eingeschlossen werden konnten. Von den 3344 Patienten gab es für die 418 Patienten der ALDO-DHF Studie kein Follow-up nach fünf Jahren. Von den somit verbliebenen 2926 Fällen war für 430 Patienten der Status zum Follow-

up nach fünf Jahren oder das Todesdatum unbekannt und diese Fälle wurden nicht in die Langzeitüberlebensanalyse eingeschlossen. **Tabelle 6** zeigt, wie viele Patienten die einzelnen Studien beitrugen.

Tabelle 6: Fallzahlen der Prävalenz- und Langzeitanalyse des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach Studie

AHA/ACC Stadium		A	B	C1	C2/D
Prävalenzanalyse	- INH	0	0	575	447
	- DIAST-CHF	262	1080	190	56
	- IKARIUS	0	0	163	153
	- ALDO-DHF	0	0	359	59
	Gesamt	262	1080	1287	715
Langzeitanalyse	- INH	0	0	575	446
	- DIAST-CHF	202	881	148	43
	- IKARIUS	0	0	99	102
	Gesamt	202	881	822	591

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association / American College of Cardiology

Tabelle 7 a) stellt die 3344 Patienten der Prävalenzanalyse eingeteilt nach AHA/ACC-Stadien dar. Das Stadium A traf auf 7,8%, das Stadium B auf 32,3%, das Stadium C1 auf 38,5% und das Stadium C2/D auf 21,4% der Patienten zu. Im Stadium A traten die jüngsten Patienten und meisten Frauen auf. Patienten im Stadium C2/D hatten die höchste Prävalenz an Komorbiditäten mit Ausnahme der malignen Erkrankungen, die sich gleichmäßig verteilten, sowie Hypertonie und Adipositas, die am häufigsten in Stadium B auftraten. **Tabelle 7 b)** stellt die 2496 Patienten der Langzeitanalyse eingeteilt nach den Stadien A bis D dar. Das Kollektiv setzte sich zu 8,1% aus Stadium A, 35,3% aus Stadium B, 32,9% aus Stadium C1 und 23,7% aus Stadium C2/D zusammen. Die meisten Frauen und die durchschnittlich jüngsten Teilnehmer fanden sich in Stadium A wieder. Im Hinblick auf die aufgeführten Komorbiditäten traten die meisten davon am häufigsten im Stadium C2/D auf. Dem gegenüber war die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren Hypertonie und Adipositas bemerkenswerterweise in Stadium B am höchsten.

Tabelle 7: Patientencharakteristika des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium bezogen auf a) die 3344 Patienten der Prävalenzanalyse und b) die 2496 Patienten der Langzeitanalyse (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 38)

a) Prävalenzana-		FW	Gesamt	A	B	C1	C2/D	p
lyse			n = 3344	n = 262	n = 1080	n = 1287	n = 715	
Klinische Charakteristika								
Alter [Jahre]	/		65,6 (11,2)	63,4 (8,0)	67,0 (8,0)	64,1 (12,2)	67,1 (13,7)	<0,001
Weiblich	/		1356 (40,6)	133 (50,8)	516 (47,8)	427 (33,2)	280 (39,2)	<0,001
LVEF [%]	/		54 (32;64)	64 (58;66)	60 (55;65)	38 (30;62)	30 (25;38)	<0,001
Halsvenenstauung	42		165 (5,0)	3 (1,1)	9 (0,8)	46 (3,6)	107 (15,2)	<0,001
Pulmonale RGs	211		237 (7,6)	1 (0,4)	14 (1,3)	77 (6,4)	145 (23,6)	<0,001
Komorbiditäten								
KHK	/		1099 (32,9)	23 (8,8)	228 (21,1)	527 (40,9)	321 (44,9)	<0,001
Diabetes mellitus	/		965 (28,9)	63 (24,0)	268 (24,8)	350 (27,2)	284 (39,7)	<0,001
Hypertonie	1		2848 (85,2)	246 (93,9)	1060 (98,1)	1018 (79,1)	524 (73,4)	<0,001
PAVK	/		236 (7,1)	7 (2,7)	54 (5,0)	90 (7,0)	85 (11,9)	<0,001
COPD	/		341 (10,2)	16 (6,1)	73 (6,8)	122 (9,5)	130 (18,2)	<0,001
Malignom	/		313 (9,4)	22 (8,4)	92 (8,5)	113 (8,8)	86 (12,0)	0,063
Adipositas	25		1092 (32,9)	40 (15,5)	457 (42,5)	382 (29,9)	213 (30,2)	<0,001
Z. n. MI	1		687 (20,6)	0 (0,0)	115 (10,6)	346 (26,9)	226 (31,6)	<0,001
Laboruntersuchung								
Hämoglobin [g/dl]	/		13,9 (1,6)	14,3 (1,2)	14,1 (1,2)	14,0 (1,7)	13,4 (1,9)	<0,001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/		72,5 (22,6)	76,7 (18,9)	73,6 (18,0)	75,6 (24,1)	63,7 (24,9)	<0,001
Leukozyten [10 ⁹ /l]	13		7,4 (2,7)	6,8 (1,8)	6,8 (2,6)	7,5 (2,7)	8,3 (3,0)	<0,001
CRP [mg/l]	573		3,6 (1,3;8,7)	1,3 (0,7;3,0)	1,9 (1,0;3,9)	5,0 (2,0;12,0)	8,9 (5,0;25,3)	<0,001
Cholesterol [mg/dl]	85		191 (46,0)	209 (39,9)	201 (41,5)	187 (45,2)	177 (50,8)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	478		209 (79;1240)	65 (36;114)	111 (56;222)	482 (145;2162)	3303 (800;8930)	<0,001
Medikamente								
ACE-Hemmer	8		1937 (58,1)	91 (35,0)	500 (46,5)	842 (65,4)	504 (70,6)	<0,001
Betablocker	8		2238 (67,1)	82 (31,5)	571 (53,1)	1012 (78,6)	573 (80,3)	<0,001
b) Langzeitana-		FW	Gesamt	A	B	C1	C2/D	p
lyse			n = 2496	n = 202	n = 881	n = 822	n = 591	
Klinische Charakteristika								
Alter [Jahre]	/		66,0 (11,3)	63,5 (7,9)	66,8 (7,9)	64,1 (13,1)	68,3 (13,3)	<0,001
Weiblich	/		933 (37,4)	102 (50,5)	407 (46,2)	213 (25,9)	211 (35,7)	<0,001
LVEF [%]	/		42 (30;60)	62 (57;66)	60 (55;65)	33 (26;39)	30 (24;35)	<0,001
Halsvenenstauung	30		138 (5,6)	2 (1,0)	6 (0,7)	32 (4,0)	98 (16,9)	<0,001
Pulmonale RGs	188		214 (9,3)	1 (0,5)	12 (1,4)	71 (9,6)	130 (26,3)	<0,001

3 Ergebnisse

	FW	Gesamt	A	B	C1	C2/D	p
Komorbiditäten							
Anämie	/	450 (18,0)	6 (3,0)	70 (7,9)	178 (21,7)	196 (33,2)	<0,001
Niereninsuffizienz	/	770 (30,8)	41 (20,3)	188 (21,3)	238 (29,0)	303 (51,3)	<0,001
KHK	/	861 (34,5)	18 (8,9)	182 (20,7)	371 (45,1)	290 (49,1)	<0,001
Diabetes mellitus	/	780 (31,3)	50 (24,8)	224 (25,4)	254 (30,9)	252 (42,6)	<0,001
Hypertonie	1	2127 (85,3)	192 (95,0)	864 (98,1)	633 (77,0)	438 (74,2)	<0,001
PAVK	/	201 (8,1)	6 (3,0)	45 (5,1)	74 (9,0)	76 (12,9)	<0,001
COPD	/	287 (11,5)	9 (4,5)	55 (6,2)	106 (12,9)	117 (19,8)	<0,001
Malignom	/	250 (10,0)	19 (9,4)	71 (8,1)	86 (10,5)	74 (12,5)	0,043
Adipositas	21	777 (31,4)	27 (13,6)	373 (42,4)	218 (26,7)	159 (27,3)	<0,001
Z. n. MI	/	593 (23,8)	0 (0,0)	95 (10,8)	284 (34,5)	214 (36,2)	<0,001
Laboruntersuchung							
Hämoglobin [g/dl]	/	13,9 (1,7)	14,3 (1,2)	14,1 (1,2)	13,9 (1,8)	13,3 (1,9)	<0,001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/	71,1 (29,1)	75,7 (19,5)	73,2 (17,7)	74,5 (40,0)	61,6 (25,4)	<0,001
Leukozyten [10 ⁹ /l]	8	7,5 (2,6)	6,9 (1,9)	6,7 (1,6)	7,9 (3,0)	8,5 (3,1)	<0,001
CRP [mg/l]	81	3,7 (1,3;9,5)	1,2 (0,7;2,9)	1,9 (1,0;3,7)	5,0 (2,1;14,0)	9,5 (5,0;27,1)	<0,001
Cholesterol [mg/dl]	74	189 (46,7)	209 (41,0)	201 (41,1)	183 (45,4)	173 (51,1)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	307	290 (84;2260)	64 (37;108)	108 (55;211)	1279 (342;3689)	4298 (1395; 10058)	<0,001
Medikamente							
ACE-Hemmer	6	1510 (60,6)	71 (35,3)	408 (46,5)	599 (72,9)	432 (73,2)	<0,001
Betablocker	6	1689 (67,8)	63 (31,3)	478 (54,5)	676 (82,2)	472 (80,0)	<0,001

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen) oder Mediane (oberes und unteres Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, FW = Fehlende Werte, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RG = Rasselgeräusch, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z. n. MI = Zustand nach Myokardinfarkt, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro B-natriuretisches Peptid, ACE-Hemmer = Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer

Tabelle 8 a) stellt die 3344 Patienten der Prävalenzanalyse eingeteilt nach Herzinsuffizienztyp dar. 40,1% der Patienten waren im hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Stadium A/B, 41,2% hatten HFrEF und 18,6% HFpEF. Patienten mit HFrEF waren im Vergleich am jüngsten, hatten den geringsten Frauenanteil und befanden sich am häufigsten in Stadium C2/D. KHK, Diabetes mellitus, PAVK, COPD und maligne Erkrankung waren am häufigsten bei HFrEF,

3 Ergebnisse

während Adipositas am häufigsten bei HFpEF und Hypertonie am häufigsten im Stadium A/B auftraten. **Tabelle 8 b)** charakterisiert die 2496 Patienten der Langzeitanalyse, wobei 43,4% im Stadium A/B waren, 50,4% HFrEF und 6,2% HFpEF hatten. Patienten mit HFrEF waren im Vergleich am jüngsten und hatten den geringsten Frauenanteil. Patienten im Stadium C2/D fanden sich bei HFrEF am häufigsten.

Tabelle 8: Patientencharakteristika des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach Herzinsuffizienztyp, Patienten bezüglich Herzinsuffizienz bisher asymptomatisch sind im Stadium A/B dargestellt, bezogen auf a) die Prävalenzanalyse (n=3344) b) die Langzeitanalyse (n=2496) (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 40)

a) Prävalenzanalyse	FW	Gesamt n = 3344	Stadium A/B n = 1342	HFrEF n = 1379	HFpEF n = 623	p
Klinische Charakteristika						
Alter [Jahre]	/	65,6 (11,2)	66,3 (8,2)	64,1 (14,4)	67,6 (8,1)	<0,001
Weiblich	/	1356 (40,6)	649 (48,4)	380 (27,6)	327 (52,5)	<0,001
LVEF [%]	/	54 (32;64)	60 (55;65)	30 (25;35)	65 (60;70)	<0,001
Halsvenenstauung	42	165 (5,0)	12 (0,9)	138 (10,2)	15 (2,4)	<0,001
Pulmonale RGs	211	237 (7,6)	15 (1,1)	209 (17,4)	13 (2,1)	<0,001
Stadium A	/	262 (7,8)	262 (19,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Stadium B	/	1080 (32,3)	1080 (80,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Stadium C1	/	1287 (38,5)	0 (0,0)	767 (55,6)	520 (83,5)	<0,001
Stadium C2/D	/	715 (21,4)	0 (0,0)	612 (44,4)	103 (16,5)	<0,001
Komorbiditäten						
KHK	/	1099 (32,9)	251 (18,7)	614 (44,5)	234 (37,6)	<0,001
Diabetes mellitus	/	965 (28,9)	331 (24,7)	481 (34,9)	153 (24,6)	<0,001
Hypertonie	1	2848 (85,2)	1306 (97,3)	957 (69,4)	585 (93,9)	<0,001
PAVK	/	236 (7,1)	61 (4,5)	136 (9,9)	39 (6,3)	<0,001
COPD	/	341 (10,2)	89 (6,6)	216 (15,7)	36 (5,8)	<0,001
Malignom	0	313 (9,4)	114 (8,5)	149 (10,8)	50 (8,0)	0,057
Adipositas	25	1092 (32,9)	497 (37,3)	344 (25,2)	251 (40,4)	<0,001
Laboruntersuchung						
Hämoglobin [g/dl]	/	13,9 (1,6)	14,1 (1,2)	13,7 (2,0)	13,8 (1,3)	<0,001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/	72,5 (22,6)	74,2 (18,2)	69,5 (27,0)	75,2 (19,7)	<0,001
CRP [mg/l]	573	3,6 (1,3;8,7)	1,8 (0,9;3,7)	6,9 (3,6;19,6)	3,0 (1,2;6,6)	<0,001
Cholesterol [mg/dl]	85	191 (46,0)	203 (41,3)	178 (48,7)	194 (42,8)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	478	209 (79;1240)	100 (51;195)	2818 (1009;7421)	165 (78;331)	<0,001

3 Ergebnisse

Medikamente						
ACE-Hemmer	8	1937 (58,1)	591 (44,3)	1046 (75,9)	300 (48,2)	<0,001
Betablocker	8	2238 (67,1)	653 (48,9)	1170 (84,9)	415 (66,6)	<0,001
b) Langzeitanalyse	FW	Gesamt	Stadium A/B	HFrEF	HFpEF	p
		n = 2496	n = 1083	n = 1259	n = 154	
Klinische Charakteristika						
Alter [Jahre]	/	66,0 (11,3)	66,2 (8,0)	65,4 (13,8)	69,4 (8,6)	<0,001
Weiblich	/	933 (37,4)	509 (47,0)	348 (27,6)	76 (49,4)	<0,001
LVEF [%]	/	42 (30;60)	60 (55;65)	30 (25;35)	60 (54;65)	<0,001
Halsvenenstauung	30	138 (5,6)	8 (0,7)	122 (9,9)	8 (5,4)	<0,001
Pulmonale RGs	188	214 (9,3)	13 (1,2)	192 (17,8)	9 (5,9)	<0,001
Stadium A	/	202 (8,1)	202 (18,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Stadium B	/	881 (35,3)	881 (81,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Stadium C1	/	822 (32,9)	0 (0,0)	701 (55,7)	121 (78,6)	<0,001
Stadium C2/D	/	591 (23,7)	0 (0,0)	558 (44,3)	33 (21,4)	<0,001
Komorbiditäten						
Anämie	/	450 (18,0)	76 (7,0)	350 (27,8)	24 (15,6)	<0,001
Niereninsuffizienz	/	770 (30,8)	229 (21,1)	482 (38,3)	59 (38,3)	<0,001
KHK	/	861 (34,5)	200 (18,5)	605 (48,1)	56 (36,4)	<0,001
Diabetes mellitus	/	780 (31,3)	274 (25,3)	456 (36,2)	50 (32,5)	0,001
Hypertonie	1	2127 (85,3)	1056 (97,5)	922 (73,3)	149 (96,8)	<0,001
PAVK	/	201 (8,1)	51 (4,7)	132 (10,5)	18 (11,7)	<0,001
COPD	/	287 (11,5)	64 (5,9)	206 (16,4)	17 (11,0)	<0,001
Malignom	/	250 (10,0)	90 (8,3)	141 (11,2)	19 (12,3)	0,037
Adipositas	21	777 (31,4)	400 (37,1)	311 (25,0)	66 (43,1)	<0,001
Laborwerte						
Hämoglobin [g/dl]	/	13,9 (1,7)	14,1 (1,2)	13,6 (2,0)	13,8 (1,4)	<0,001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	/	71,1 (29,1)	73,7 (18,1)	69,4 (36,7)	66,5 (19,0)	<0,001
CRP [mg/l]	81	3,7 (1,3;9,5)	1,8 (0,9;3,6)	7,8 (3,9;21,0)	2,9 (1,2;6,4)	<0,001
Cholesterol [mg/dl]	74	189 (47)	202 (41)	177 (49)	189 (39)	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	307	290 (84;2260)	95 (51;187)	2822 (1003;7447)	199 (69;460)	<0,001
Medikamente						
ACE-Hemmer	6	1510 (60,6)	479 (44,4)	947 (75,3)	84 (54,5)	<0,001
Betablocker	6	1689 (67,8)	541 (50,2)	1059 (84,2)	89 (57,8)	<0,001

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen) oder Mediane (oberes und unteres Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: FW = Fehlende Werte, HFrEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, HFpEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RG = Rasselgeräusche, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid, ACE-Hemmer = Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer

3 Ergebnisse

Die 2496 Patienten der Langzeitanalyse werden in **Tabelle 9** den 430 ausgeschlossenen Patienten gegenübergestellt. Es ist zu erkennen, dass die 430 Patienten, die nicht in die Überlebensanalyse eingeschlossen wurden, jünger, häufiger weiblich, häufiger in den Stadien A und B und seltener in den Stadien C1 und C2/D waren. Wenn ein statistisch signifikanter Unterschied in Hinblick auf die aufgeführten Komorbiditäten bestand, so trat die Komorbidität in dieser Gruppe seltener auf mit Ausnahme der Adipositas.

Tabelle 9: Patientencharakteristika der in die Langzeitanalyse aus- versus eingeschlossenen Patienten

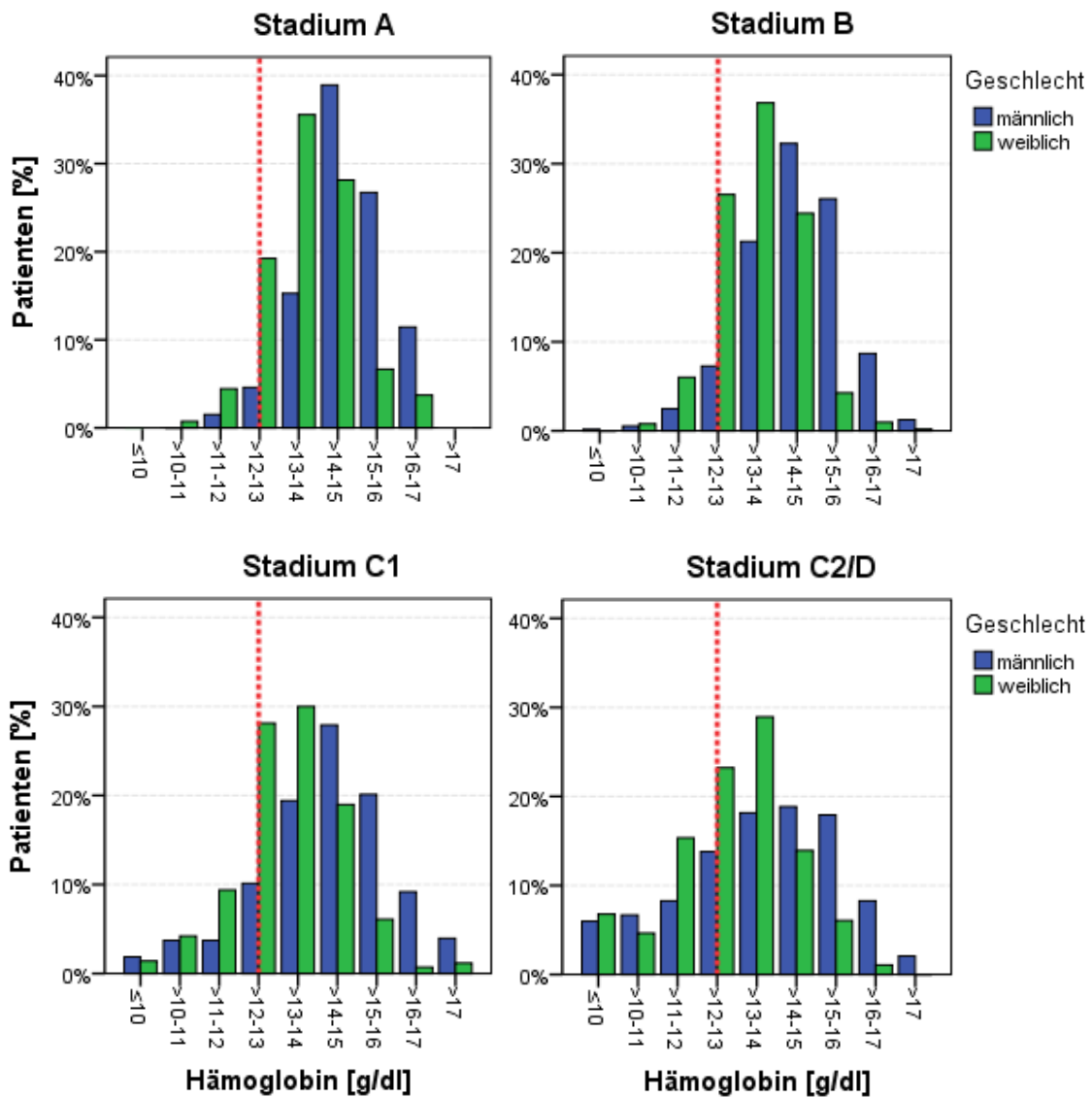
	FW	Gesamt n = 2926	Ausgeschlossene Patienten n = 430 (14,7%)	Eingeschlossene Patienten n = 2496 (85,3%)	p
Klinische Charakteristika					
Alter [Jahre]	/	65,5 (11,6)	62,4 (12,7)	66,0 (11,3)	<0,001
Weiblich	/	1138 (38,9)	205 (47,7)	933 (37,4)	<0,001
Stadium A	/	262 (9,0)	60 (14,0)	202 (8,1)	<0,001
Stadium B	/	1080 (36,9)	199 (46,3)	881 (35,3)	<0,001
Stadium C1	/	928 (31,7)	106 (24,7)	822 (32,9)	0,001
Stadium C2/D	/	656 (22,4)	65 (15,1)	591 (23,7)	<0,001
Komorbiditäten					
Anämie	/	485 (16,6)	35 (8,1)	450 (18,0)	<0,001
Niereninsuffizienz	/	853 (29,2)	83 (19,3)	770 (30,8)	<0,001
Hypertonie	1	2457 (84,0)	330 (76,7)	2127 (85,3)	<0,001
Diabetes mellitus	/	881 (30,1)	101 (23,5)	780 (31,3)	0,001
Adipositas	25	932 (32,1)	155 (36,4)	777 (31,4)	0,043
Koronare Herzkrankheit	/	937 (32,0)	76 (17,7)	861 (34,5)	<0,001
PAVK	/	219 (7,5)	18 (4,2)	201 (8,1)	0,004
Cerebrovask. Erkrankung	1	285 (9,7)	36 (8,4)	249 (10,0)	0,333
COPD	/	328 (11,2)	41 (9,5)	287 (11,5)	0,248
Malignom	/	286 (9,8)	36 (8,4)	250 (10,0)	0,333

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichungen), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: FW = Fehlende Werte, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, Cerebrovask. Erkrankung = Cerebrovaskuläre Erkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen, dass sich sowohl das Hämoglobin als auch die eGFR in den vier AHA/ACC-Stadien unterschiedlich verteilen.

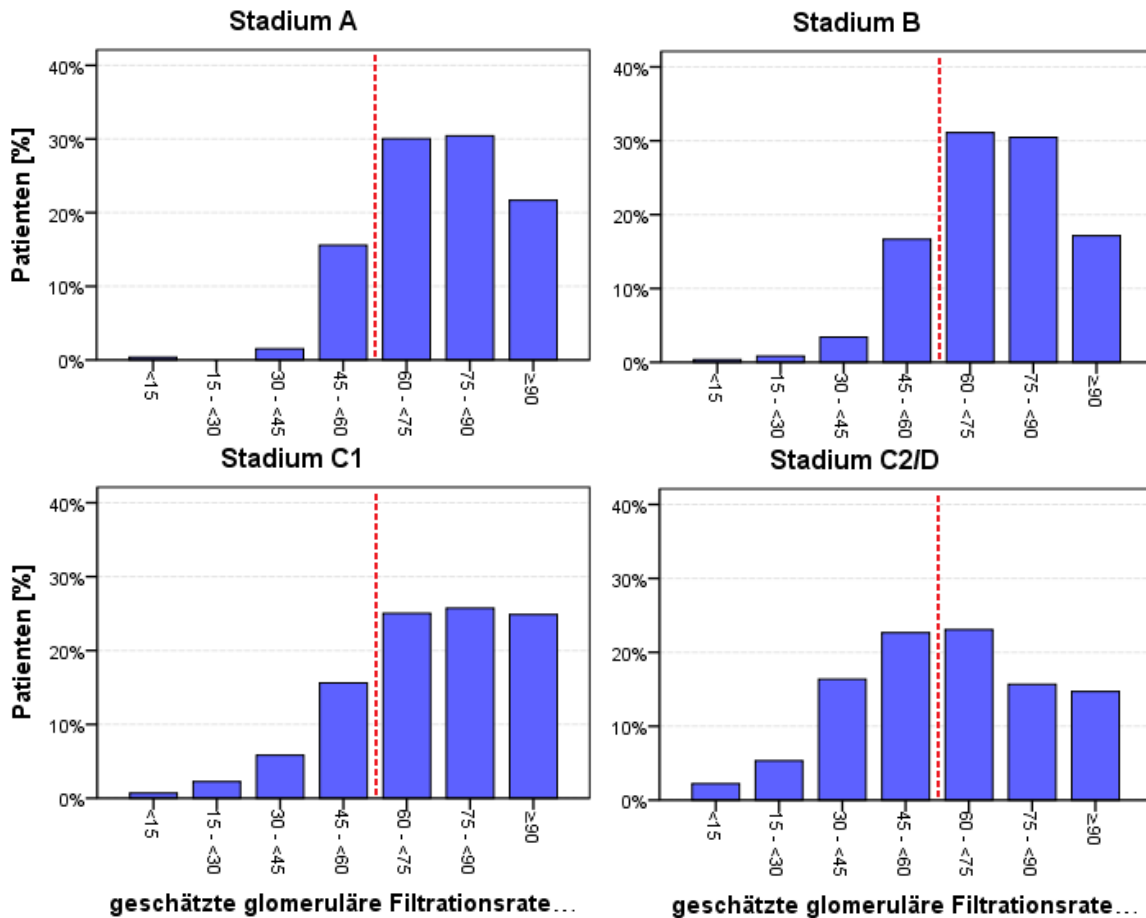
Abbildung 7: Verteilung des Hämoglobins eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium und Geschlecht



Stadium A (n=262; Prävalenz Anämie: 3,1%), B (n=1080; 7,6%), C1 (n=1287; 16,5%), C2/D (n=715; 29,8%), rote Linie markiert Schwellenwert zur Anämie

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology,

Abbildung 8: Verteilung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium



Stadium A (n=262; Prävalenz Niereninsuffizienz: 17,6%), B (n=1080; 21,3%), C1 (n=1287; 24,4%), C2/D (n=715; 46,6%), rote Linie markiert Schwellenwert zur Niereninsuffizienz

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology,

Tabelle 10: Vergleich von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion der INH-Studie und der Studien DIAST-CHF und IKARIUS

	Gesamt n = 1379	INH n = 1022	IKARIUS, DIAST-CHF n = 357	p
Halsvenenstauung	138 (10,2)	116 (11,6)	22 (6,2)	0,003
Pulmonale RGs	209 (17,4)	170 (20,1)	39 (11,1)	<0,001
Anämie	366 (26,5)	321 (31,4)	45 (12,6)	<0,001
Niereninsuffizienz	506 (36,7)	427 (41,8)	79 (22,1)	<0,001

Für Definitionen siehe **Kapitel 2**, Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte)

Abk.: INH = Studie des Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz, DIAST-CHF = Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz, IKARIUS = Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie als Manifestation einer autoimmunen Diathese, RG = Rasselgeräusch

Tabelle 10 vergleicht die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz bei HFrEF zwischen den akut dekompensierten Patienten der INH-Studie und allen anderen Patienten mit HFrEF der Studien IKARIUS und DIAST-CHF. Stauungszeichen traten signifikant häufiger bei Patienten der INH-Studie auf. Auch die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz war bei diesen Patienten signifikant häufiger.

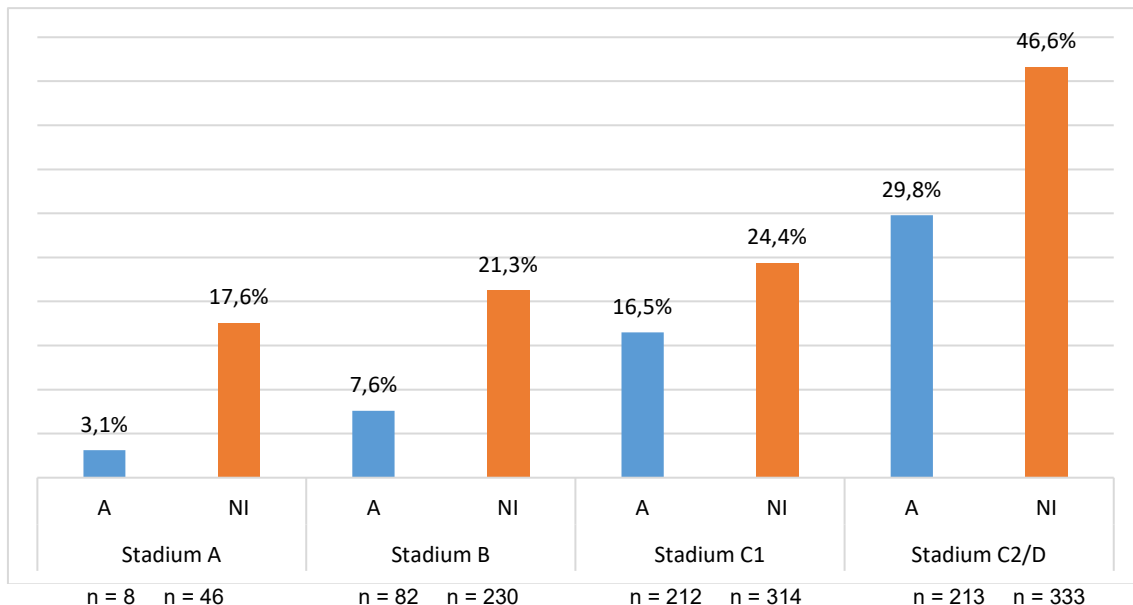
3.3 Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie und Niereninsuffizienz in Subgruppen nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)

3.3.1 Prävalenz nach AHA/ACC-Schweregradstadien

15,4% aller Patienten waren anämisch, 27,6% niereninsuffizient und 35,2% hatten eine der beiden Komorbiditäten. Die Prävalenz der Anämie unterschied sich signifikant zwischen den Stadien A bis D ($p < 0,001$). Im Stadium A betrug die Prävalenz 3,1%, im Stadium B 7,6%, im Stadium C1 16,5% und im Stadium C2/D 29,8% (**Abbildung 9**). Auch für die Niereninsuffizienz ergaben sich signifikante Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Stadien ($p < 0,001$). Im Stadium A wiesen 17,6% der Patienten eine Niereninsuffizienz auf, im Stadium B 21,3%, im Stadium C1 24,4% und im Stadium C2/D 46,6% (**Abbildung 9**).

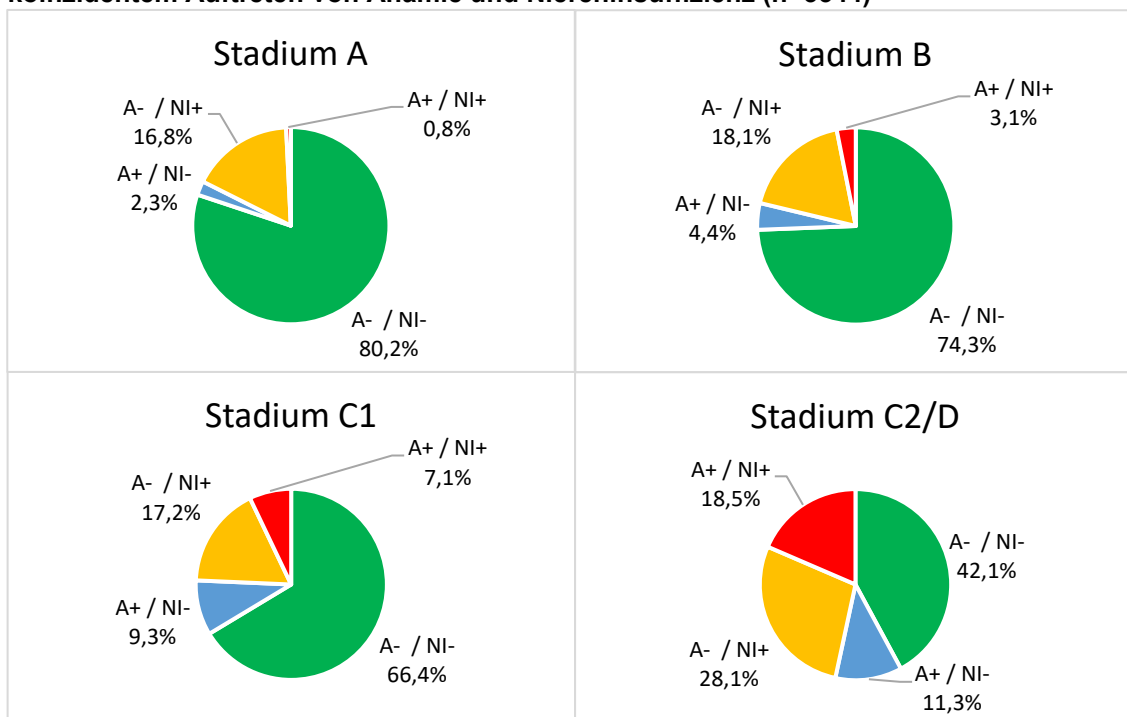
Im Stadium A waren 19,8% aller Patienten von einer der beiden Komorbiditäten betroffen, im Stadium B waren es 25,7%, im Stadium C1 33,7% und im Stadium C2/D 57,9%. In den vier Stadien unterschied sich die Häufigkeit von Fällen ohne Anämie und Niereninsuffizienz, mit einer oder mit beiden Komorbiditäten signifikant (für alle $p < 0,001$). Patienten ohne Anämie und Niereninsuffizienz waren im Stadium A am häufigsten vertreten. Patienten, die an beiden Krankheiten litten, fanden sich am häufigsten in Stadium C2/D wieder (**Abbildung 10**).

Abbildung 9: Häufigkeit von Anämie und Niereninsuffizienz in den AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadien A bis C2/D (n=3344)



Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz

Abbildung 10: AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadien A bis C2/D aufgeteilt nach individuellem und koinzidentem Auftreten von Anämie und Niereninsuffizienz (n=3344)



A-/NI-, A+/NI-, A-/NI+ und A+/NI+ unterscheiden sich innerhalb jedes Stadiums mit $p < 0,001$

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.3.2 Prognostische Relevanz nach AHA/ACC-Schweregradstadien

Im Untersuchungszeitraum von 60 Monaten verstarben insgesamt 589 Patienten (23,6%).

3.3.2.1 Stadium A

Im Stadium A verstarben von den 202 Patienten innerhalb von 60 Monaten 13 (6,4%; **Tabelle 11**). Die höchste Mortalität wiesen mit 25% Patienten mit ausschließlich Anämie auf (**Tabelle 11**). In der Gruppe der Patienten mit beiden Komorbiditäten trat im Beobachtungszeitraum kein Todesfall auf. Mit einem Log Rank Test von $p=0,016$ unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander.

Tabelle 11: Fallzahlen für Mortalität während 60 Monaten bei 202 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium A in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz

	Gesamt n = 202	Überlebt n = 189 (93,6%)	Verstorben n = 13 (6,4%)
A- / NI-	157	151 (96,2%)	6 (3,8%)
A+ / NI-	4	3 (75,0%)	1 (25,0%)
A- / NI+	39	33 (84,6%)	6 (15,4%)
A+ / NI+	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.3.2.2 Stadium B

Im Stadium B verstarben von den 881 Patienten innerhalb von 60 Monaten 57 (6,5%; **Tabelle 12**). Die prozentual meisten Todesfälle traten bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz auf (19,4%) und die wenigsten bei Patienten ohne die beiden Komorbiditäten (4,6%). Die Hazard Ratios ergaben im Vergleich mit Patienten ohne Anämie und Niereninsuffizienz ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer oder beiden Komorbiditäten. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht verblieb allerdings keines der Hazard Ratios signifikant. **Abbildung 11** stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die vier Gruppen des Stadiums B dar. Der Log Rank Test war signifikant mit $p<0,001$.

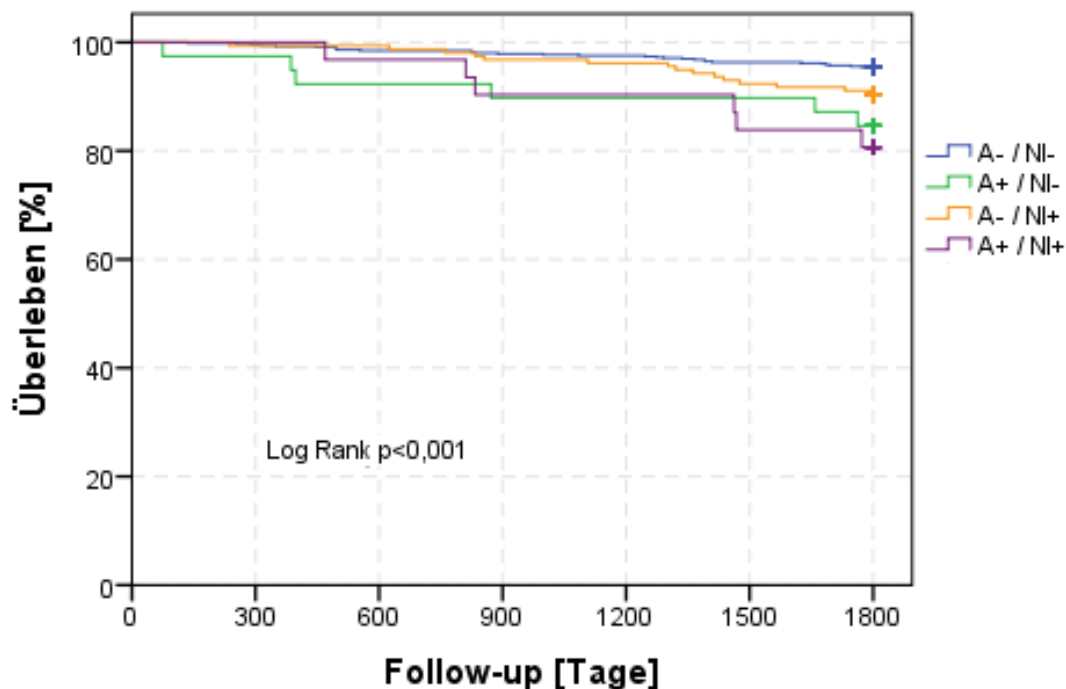
Tabelle 12: Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 881 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium B in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz

	Gesamt n = 881	Verstorben n = 57 (6,5%)	HR HR (95% CI); p	Adjustierte HR* HR (95% CI); p
A- / NI-	654	30 (4,6%)	Referenzgruppe	Referenzgruppe
A+ / NI-	39	6 (15,4%)	3,6 (1,5-8,6); 0,004	2,4 (1,0-5,8); 0,051
A- / NI+	157	15 (9,6%)	2,1 (1,1-3,9); 0,018	1,5 (0,8-2,8); 0,220
A+ / NI+	31	6 (19,4%)	4,5 (1,9-10,8); 0,001	1,8 (0,7-4,6); 0,183

* adjustiert für Alter und Geschlecht

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, HR = Hazard Ratios, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven von 881 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium B über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	654	651	644	640	638	630	624
A+ / NI-	39	38	36	35	35	35	33
A- / NI+	157	156	156	152	151	145	142
A+ / NI+	31	31	30	28	28	26	25

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.3.2.3 Stadium C1

Im Stadium C1 verstarben von den 822 Patienten innerhalb von 60 Monaten 220 (26,8%; **Tabelle 13**). Die relativ meisten Todesfälle traten bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz auf (48,8%). Verglichen mit Fällen ohne Anämie und Niereninsuffizienz erhöhte das Auftreten einer oder beider Komorbiditäten das Mortalitätsrisiko signifikant (**Tabelle 13**). Das höchste Risiko hatten demnach Patienten mit beiden Komorbiditäten mit einem Hazard Ratio von 3,3 (2,3-4,8 95%iges Konfidenzintervall; $p < 0,001$). Die Hazard Ratios blieben auch signifikant erhöht, nachdem für Alter und Geschlecht adjustiert worden war.

Tabelle 13: Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 822 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C1 in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz

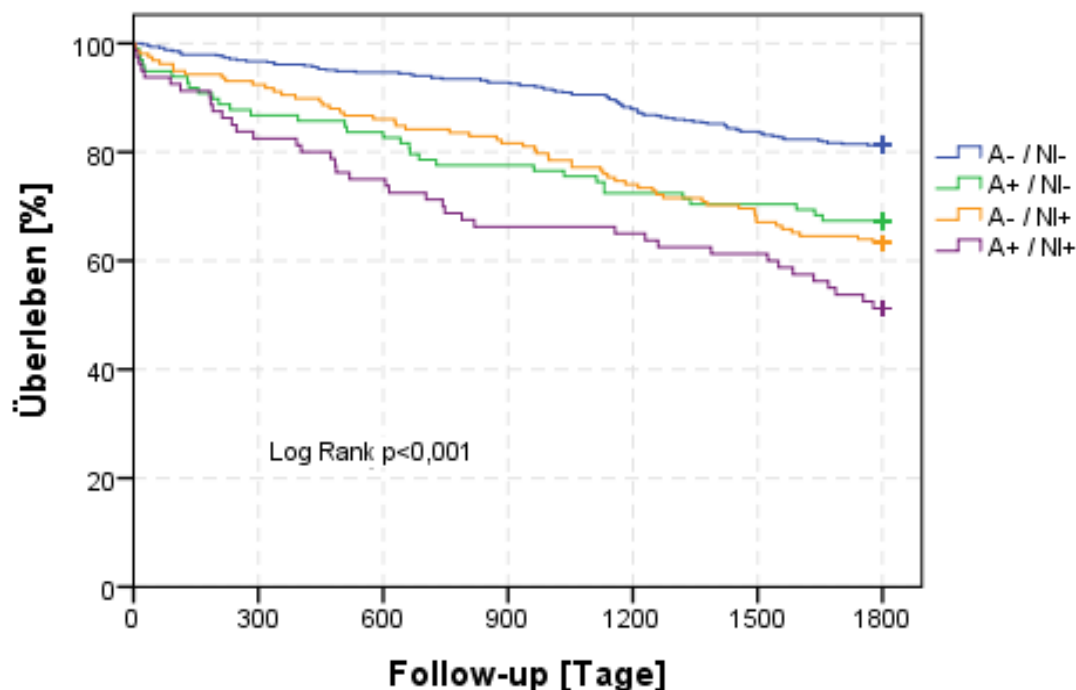
	Gesamt n = 822	Verstorben n = 220 (26,8%)	HR HR (95% CI); p	Adjustierte HR* HR (95% CI); p
A- / NI-	486	91 (18,7%)	Referenzgruppe	Referenzgruppe
A+ / NI-	98	32 (32,7%)	2,0 (1,3-3,0); 0,001	1,8 (1,2-2,7); 0,006
A- / NI+	158	58 (36,7%)	2,2 (1,6-3,1); <0,001	1,7 (1,2-2,3); 0,004
A+ / NI+	80	39 (48,8%)	3,3 (2,3-4,8); <0,001	2,3 (1,5-3,4); <0,001

* adjustiert für Alter und Geschlecht

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, HR = Hazard Ratios, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall, NYHA = New York Heart Association

Abbildung 12 zeigt die vier Kaplan-Meier-Kurven von Patienten ohne Anämie und Niereninsuffizienz, mit einer oder mit beiden Komorbiditäten. Die Kurven unterschieden sich signifikant im Log Rank Test mit $p < 0,001$.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven von 822 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C1 über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	486	470	460	451	427	407	395
A+ / NI-	98	85	82	76	71	69	66
A- / NI+	158	146	136	129	117	106	100
A+ / NI+	80	66	60	53	52	49	41

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.3.2.4 Stadium C2/D

Im Stadium C2/D verstarben von den 591 Patienten innerhalb von 60 Monaten 299 (50,6%; **Tabelle 14**). Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz hatten die schlechteste Prognose mit 76,6% Verstorbenen. Demgegenüber hatte die Gruppe ohne Anämie und Niereninsuffizienz mit 32,7% Verstorbenen die beste Prognose. Im Vergleich mit Patienten ohne die beiden Komorbiditäten hatten Patienten mit Anämie oder Niereninsuffizienz einzeln ein erhöhtes Hazard Ratio. Das höchste Hazard Ratio hatte die Kombination aus beiden Komorbiditäten. Nachdem für Alter und Geschlecht adjustiert worden war, blieb das Risiko nur für Patienten mit beiden Komorbiditäten signifikant erhöht (**Tabelle 14**). **Abbildung 13** stellt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dar (Log Rank Test $p < 0,001$).

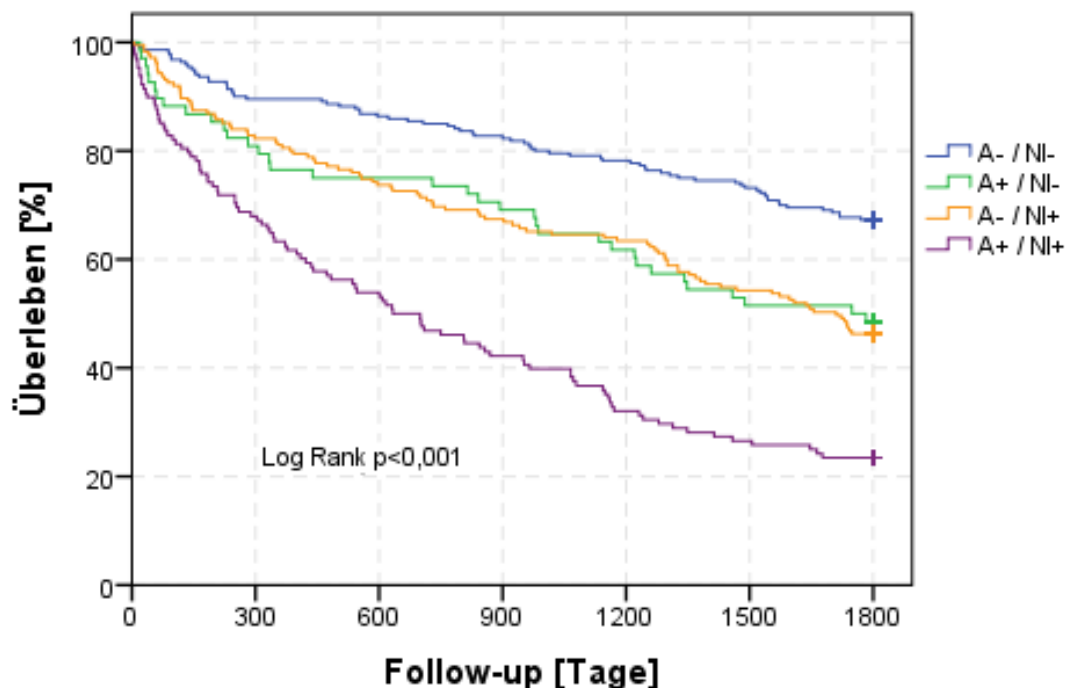
Tabelle 14: Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 591 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C2/D in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz

	Gesamt n = 591	Verstorben n = 299 (50,6%)	HR HR (95% CI); p	Adjustierte HR* HR (95% CI); p
A- / NI-	220	72 (32,7%)	Referenzgruppe	Referenzgruppe
A+ / NI-	68	35 (51,5%)	1,9 (1,2-2,8); 0,002	1,2 (0,8-1,8); 0,457
A- / NI+	175	94 (53,7%)	1,9 (1,4-2,6); <0,001	1,3 (0,9-1,8); 0,103
A+ / NI+	128	98 (76,6%)	3,9 (2,9-5,3); <0,001	2,4 (1,8-3,4); <0,001

* adjustiert für Alter und Geschlecht

Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, HR = Hazard Ratios, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall, NYHA = New York Heart Association

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven von 591 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C2/D über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	220	197	190	182	172	161	148
A+ / NI-	68	55	51	47	42	35	33
A- / NI+	175	144	129	118	111	95	81
A+ / NI+	128	87	69	54	41	34	30

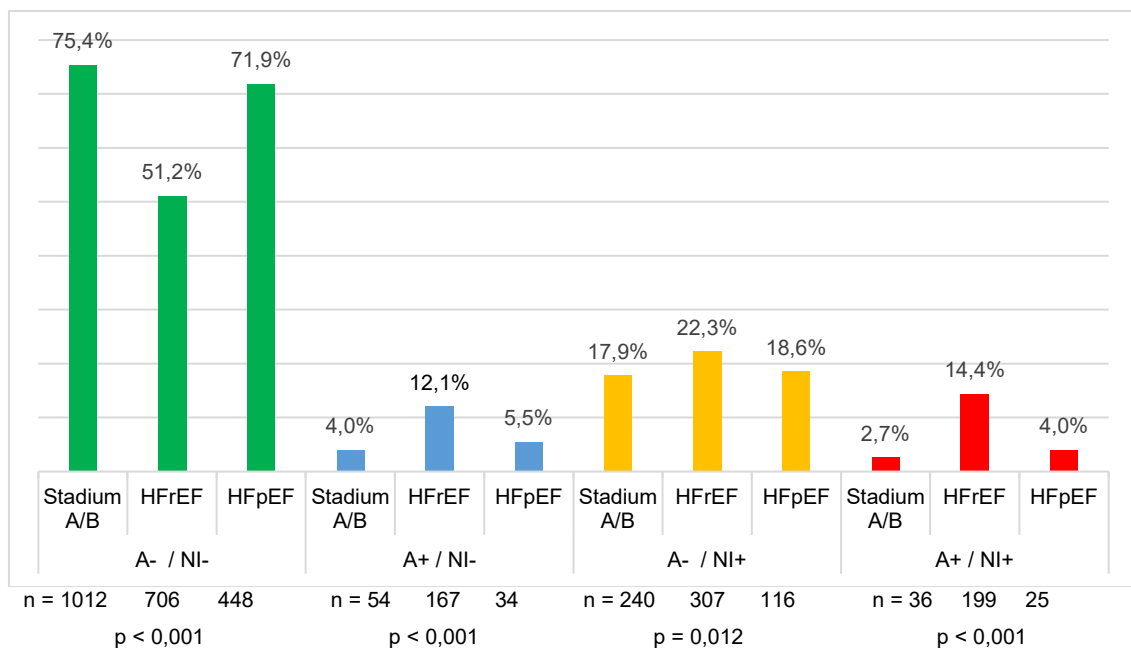
Abk.: AHA/ACC = American Heart Association/ American College of Cardiology, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

3.4 Prävalenz und prognostische Bedeutung von Anämie und Niereninsuffizienz in Subgruppen nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)

In diesem Kapitel wurden Patienten mit HFrEF denen mit HFpEF gegenübergestellt und dieser Vergleich um hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatische Patienten in den AHA/ACC-Stadien A und B ergänzt.

3.4.1 Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp

Abbildung 14: Häufigkeit von Anämie und Niereninsuffizienz eingeteilt nach hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischem Stadium A/B und symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (n=3344)



Abk.: HFrEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, HFpEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Insgesamt trat die Anämie bei 6,7% der hinsichtlich Herzinsuffizienz noch asymptomatischen Patienten in den Stadien A und B, bei 26,5% der Patienten mit HFrEF und bei 9,5% der Patienten mit HFpEF auf. Die Niereninsuffizienz wurde

bei 20,6% der hinsichtlich Herzinsuffizienz noch asymptomatischen Fälle, bei 36,7% der Fälle mit HFrEF und bei 22,6% der Fälle mit HFpEF beobachtet. **Abbildung 14** zeigt die Verteilung der zwei Komorbiditäten einzeln und koinzident im Stadium A/B, bei HFrEF und HFpEF. Patienten im Stadium A/B hatten am häufigsten weder Anämie noch Niereninsuffizienz (75,4%). Patienten mit alleiniger Anämie, alleiniger Niereninsuffizienz oder beiden Komorbiditäten traten jeweils am signifikant häufigsten bei HFrEF auf.

3.4.2 Prognostische Relevanz nach Herzinsuffizienztyp

Tabelle 15: Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität nach 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz und eingeteilt nach hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischem Stadium A/B und symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Pumpfunktion

a) Stadium A/B	Gesamt n = 1083	Verstorben n = 70 (6,5%)	HR HR (95% CI); p	Adjustierte HR* HR (95% CI); p
A- / NI-	811	36 (4,4%)	Referenzgruppe	Referenzgruppe
A+ / NI-	43	7 (16,3%)	4,0 (1,8-9,0); 0,001	2,4 (1,1-5,4); 0,037
A- / NI+	196	21 (10,7%)	2,5 (1,4-4,2); 0,001	1,8 (1,0-3,1); 0,048
A+ / NI+	33	6 (18,2%)	4,4 (1,8-10,4); 0,001	1,8 (0,8-4,4); 0,185
b) HFrEF	Gesamt n = 1259	Verstorben n = 497 (39,5%)	HR HR (95% CI); p	Adjustierte HR* HR (95% CI); p
A- / NI-	620	n = 154 (24,8%)	Referenzgruppe	Referenzgruppe
A+ / NI-	157	n = 65 (41,4%)	2,0 (1,5-2,6); <0,001	1,5 (1,1-2,0); 0,013
A- / NI+	289	n = 146 (50,5%)	2,4 (1,9-3,1); <0,001	1,7 (1,3-2,1); <0,001
A+ / NI+	193	n = 132 (68,4%)	4,3 (3,4-5,4); <0,001	2,7 (2,1-3,5); <0,001
c) HFpEF	Gesamt n = 154	Verstorben n = 22 (14,3%)	HR HR (95% CI); p	
A- / NI-	86	n = 9 (10,5%)	X**	
A+ / NI-	9	n = 2 (22,2%)	X**	
A- / NI+	44	n = 6 (13,6%)	X**	
A+ / NI+	15	n = 5 (33,3%)	X**	

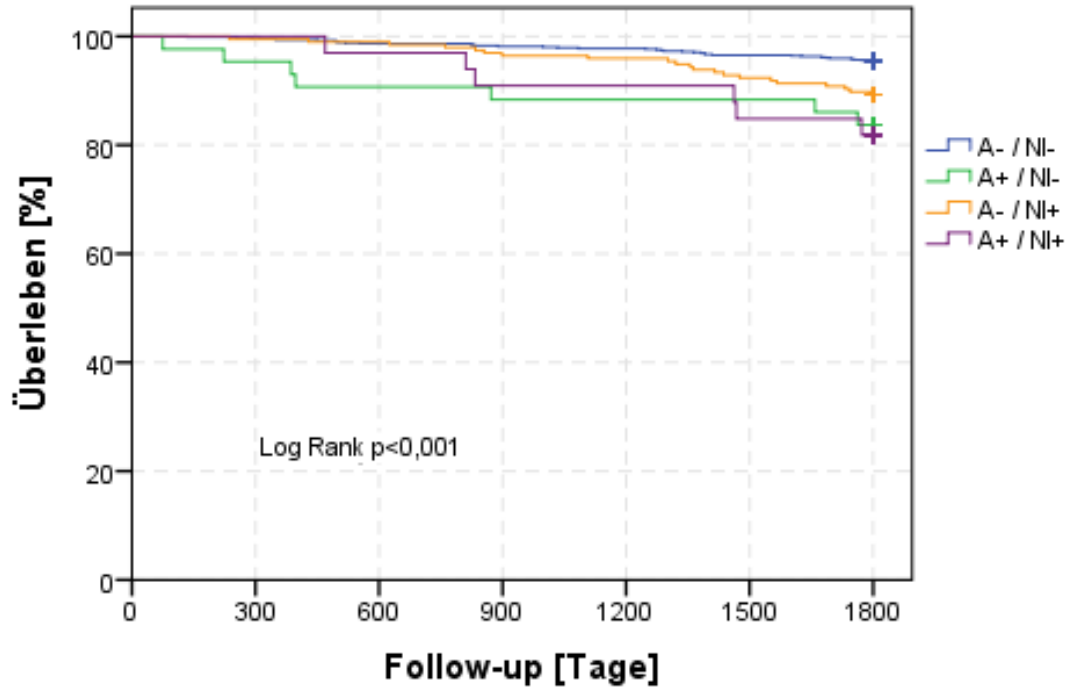
* adjustiert für Alter und Geschlecht, ** aufgrund geringer Ereigniszahl nicht bestimmbar

Abk.: HR = Hazard Ratios, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall, A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, HFrEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HFpEF = symptomatische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association

Im Stadium A/B verstarben von 1083 Patienten 70 (6,5%) im Beobachtungszeitraum von 60 Monaten, bei HFrEF von 1259 Patienten 497 (39,5%) und bei HFpEF von 154 Patienten 22 (14,3%, **Tabelle 15**). Mit 18,2%, 68,4% und 33,3% verstarben jeweils die meisten Patienten in der Gruppe mit Anämie und Niereninsuffizienz. Die Hazard Ratios konnten aufgrund der Ereigniszahlen nur für das Stadium A/B und HFrEF ausgerechnet werden. Bei HFrEF war die Hazard Ratio am höchsten in der Gruppe mit Anämie und Niereninsuffizienz. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht blieben im Stadium A/B jeweils die alleinigen Komorbiditäten unabhängig mit einer erhöhten Mortalität verbunden, während dies bei HFrEF für die alleinigen Komorbiditäten sowie die Kombination aus Beiden koinzident galt. **Tabelle 15** fasst die Überlebensanalysen zusammen.

Abbildung 15, **Abbildung 16** und **Abbildung 17** zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Anämie und Niereninsuffizienz und mit einer oder beiden dieser Komorbiditäten im Stadium A/B, bei HFrEF und HFpEF. Der Log Rank Test fiel für das Stadium A/B und HFrEF signifikant aus (jeweils $p < 0,001$), während der Test bei HFpEF mit $p = 0,067$ nicht signifikant war.

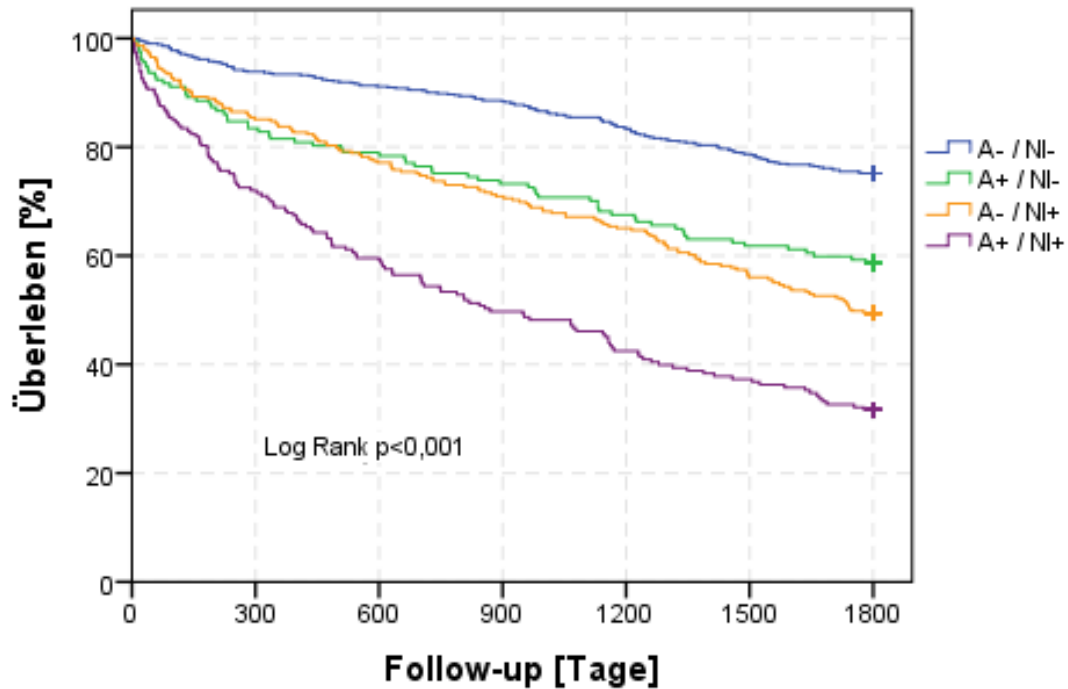
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven von 1083 Patienten im hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Stadium A/B über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	811	808	800	796	793	783	775
A+ / NI-	43	41	39	38	38	38	36
A- / NI+	196	195	194	189	188	181	175
A+ / NI+	33	33	32	30	30	28	27

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

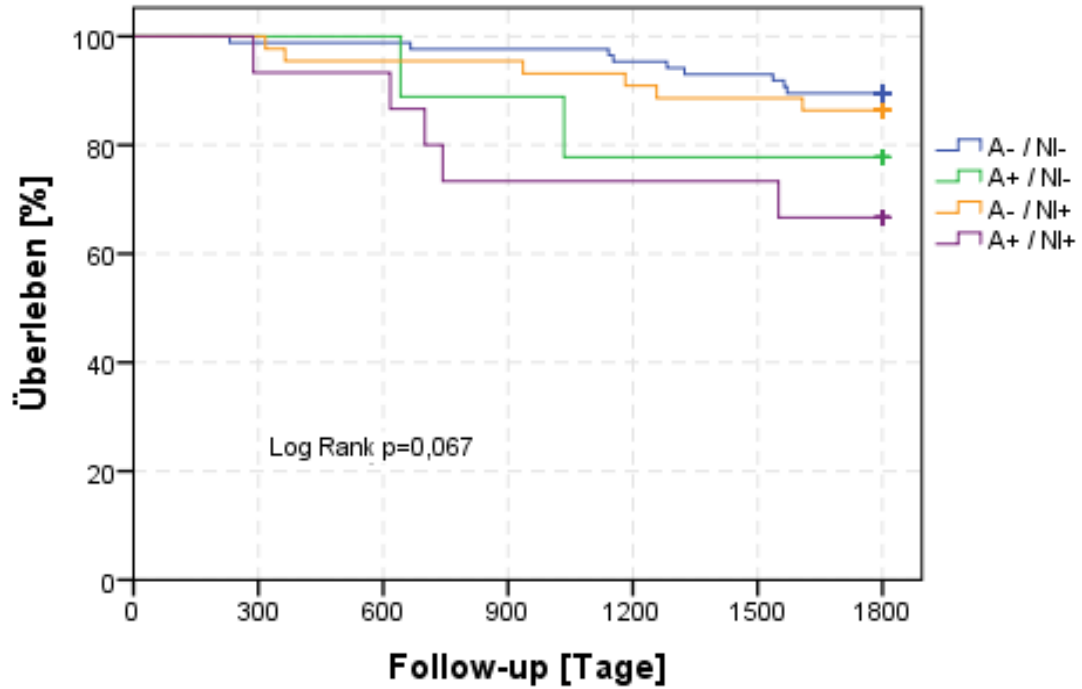
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven von 1259 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	620	582	565	549	517	488	466
A+ / NI-	157	131	124	115	106	97	92
A- / NI+	289	246	223	205	188	162	143
A+ / NI+	193	139	115	96	82	72	61

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven von 154 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz



Fallzahl							
A- / NI-	86	85	85	84	82	80	77
A+ / NI-	9	9	9	8	7	7	7
A- / NI+	44	44	42	42	40	39	38
A+ / NI+	15	14	14	11	11	11	10

Abk.: A = Anämie, NI = Niereninsuffizienz, + = vorhanden, - = nicht vorhanden

4 Diskussion

Knapp drei Viertel aller Patienten, die mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, waren von Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel betroffen. Mit zunehmender Schwere der Krankheit im Sinne eines zunehmenden AHA/ACC-Stadiums nahm auch die Prävalenz der Anämie und Niereninsuffizienz zu. Die Prognose der Herzinsuffizienz wurde stark durch ihre Komorbiditäten bestimmt. Der Einfluss der Komorbiditäten begann ab den hinsichtlich Herzinsuffizienz asymptomatischen Stadien.

Nach eingehender Literaturrecherche liegen aktuell keine vergleichbaren Studien vor, die den prognostischen Einfluss und die Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel separat und kumulativ für eine Population aus Patienten untersuchen, die aufgrund akut dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Ebenfalls lagen bisher noch keine Daten dazu vor, welche Prävalenz und welchen prognostischen Einfluss Anämie und Niereninsuffizienz separat und kumulativ im gesamten Herzinsuffizienzspektrum der vier AHA/ACC-Stadien sowie in Bezug auf die Herzinsuffizienztypen HFrEF, HFpEF und das hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatische Stadium A/B haben.

Auf Basis von vier Netzwerkstudien des KNHI konnten die Fragestellungen bezüglich Anämie und Niereninsuffizienz untersucht werden. Da es sich bei ALDO-DHF um eine randomisierte Therapiestudie handelte, wurde diese Studie von der prognostischen Analyse ausgenommen, da der natürliche Krankheitsverlauf beobachtet werden sollte. Die INH-Studie war die einzige der vier Studien, bei der Parameter des Eisenstoffwechsels vorlagen. Sie ermöglichte damit, auch den Eisenmangel als eigenständige Komorbidität hinsichtlich der individuellen und kumulativen prognostischen Relevanz zu untersuchen. Darüber hinaus setzte sich die INH-Population aus Überlebenden der stationären Phase nach Hospitalisierung aufgrund akut dekompensierter Herzinsuffizienz zusammen. Insofern legt **Kapitel 3.1** einen differenzierteren Blick auf diese spezielle Patientengruppe, die in den **Kapiteln 3.2, 3.3** und **3.4** als Teil des breiten Herzinsuffizienzspektrums ebenfalls einbezogen wurde.

4.1 Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass ein Großteil der diesen Analysen zugrundeliegenden Population (74,4%) von mindestens einer der untersuchten Komorbiditäten betroffen war. Bei 36,1% der Patienten lagen zwei oder drei dieser Komorbiditäten vor. In unserer Population konnten wir eine hohe Prävalenz von Anämie (30,6%), Niereninsuffizienz (42,0%) und Eisenmangel (47,2%) bei Patienten mit akut dekompensierter HFrEF feststellen.

Zum ersten Mal wurde in dieser Untersuchung die Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel einzeln sowie kombiniert in einer Population aus akut dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten erhoben. Die meisten Studien hierzu untersuchten bisher die chronische Herzinsuffizienz. In den **Kapiteln 4.1** und **4.2** werden unsere Ergebnisse den wenigen Studien gegenübergestellt, die auch Patientenkollektive mit akuter Herzinsuffizienz analysierten.

In der Literatur bewegen sich die Angaben für die Prävalenz von Anämie bei akuter Herzinsuffizienz zwischen 31% und 58%, wobei verschiedene Definitionen der Anämie Anwendung fanden und diese Studien nicht zwischen HFrEF und HFpEF unterschieden. [47-50] Dies schränkt die Vergleichbarkeit ein. Die Untersuchung von Tarantini et al. mit einer Prävalenz der Anämie von 31% schloss außerdem Patienten mit gastrointestinaler sowie maligner Erkrankung aus, da bei diesen Entitäten eine hohe Prävalenz der Anämie infolge dieser Grunderkrankungen erwartet wurde. [49] Zudem waren die Patienten in diesen Studien durchschnittlich älter als die Patienten in unserer Population, wobei höheres Alter mit einer höheren Prävalenz für Anämie einhergeht. [50] Die EVEREST Studie (34%) schloss wie die INH-Studie nur Patienten mit HFrEF ein und kommt unserem Ergebnis sehr nahe, wobei hier ein Ausschlusskriterium von Hämoglobin <9 g/dl vorlag. [107]

Die Anämie-Definition der WHO legt auf Basis des Hämoglobins etwas willkürlich bei Männern einen Grenzwert von <13 g/dl und bei Frauen von <12 g/dl fest. [37] Allerdings ist der Hämoglobinwert das Resultat von verschiedenen und teilweise

gegenläufigen Faktoren: So kann einerseits z. B. Inflammation den Hämoglobinwert erniedrigen und andererseits z. B. Rauchen den Hämoglobinwert erhöhen. [34, 108] Auch an unseren Daten war zu erkennen, dass sich die Hämoglobinwerte zwischen den AHA/ACC-Stadien unterschiedlich verteilten und mutmaßlich durch verschiedene Faktoren, abhängig vom jeweiligen Stadium, beeinflusst wurden.

Anhand unserer Daten ist zu erkennen, dass anämische Patienten im Vergleich zu nicht-anämischen Patienten häufiger Ödeme (46,2% versus 30,2%; $p < 0,001$) aufwiesen. Dies könnte damit erklärt werden, dass bei Herzinsuffizienz unter anderem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Hypervolämie mit der Folge einer Verdünnung der Blutbestandteile führt. Flüssigkeitsretention und Volumenüberladung äußern sich dann in einer Hämodilutionsanämie, wodurch die Diagnostik der Anämie erschwert wird. [109] Möglicherweise war die Diagnose einer Anämie auch bei einigen unserer Patienten auf eine Hypervolämie zurückzuführen, die sich nach Therapie der akuten Dekompensation wieder zurückgebildet haben könnte. Andererseits kommen Montero et al. in einem Review über Erythrozyten- und Plasmavolumen bei Herzinsuffizienzpatienten zu dem Ergebnis, dass die Diagnose einer Anämie basierend auf dem Erythrozytenvolumen meist mit der Diagnose basierend auf Messung des Hämoglobins übereinstimmt. [110]

Frühere Studien zur Niereninsuffizienz bei akuter Herzinsuffizienz berichteten Prävalenzen zwischen 20% und 70%. [48, 87, 88] Die Studien OPTIMIZE-HF und ADHERE mit einer eher niedrigen Prävalenz von 20% bzw. 26% nutzten dabei als Definition von Niereninsuffizienz ein Kreatinin $> 2,0$ mg/dl. Die Ergebnisse sind somit schwer mit unseren Analysen vergleichbar, die auf der Bestimmung der eGFR, errechnet mit der MDRD Formel, mit dem Grenzwert < 60 ml/min/1,73m² basieren. Allerdings verteilte sich die eGFR unterschiedlich zwischen den vier AHA/ACC-Stadien. Es bleibt unklar, welche Definition die tatsächliche Niereninsuffizienz besser abbildet. Die Autoren der ATTEND Studie verwendeten bei Patienten mit HFrEF die gleiche Definition wie wir, nutzten aber eine an die japanische Bevölkerung angepasste Formel zur Berechnung der eGFR. [111] Diese Studie ergab eine vergleichsweise hohe Prävalenz von 70%. Eine zusätzliche

Rolle könnte dabei gespielt haben, dass die Autoren auch HFrEF etwas anders definierten, nämlich als LVEF $\leq 40\%$ oder mittlere bis schwere linksventrikuläre systolische Dysfunktion. [87]

Studien zur Häufigkeit des Eisenmangels bei Hospitalisierung mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sind bisher selten und geben Prävalenzen von 65% bzw. 74% an. [79, 112] Unsere Ergebnisse legen eine etwas niedrigere Prävalenz nahe (47,2%). Jankowska et al. schlossen Patienten mit einer Behandlung von Anämie oder Eisenmangel innerhalb der letzten 12 Monate aus, was ebenfalls zur Erklärung einer etwas höheren Prävalenz des Eisenmangels beitragen könnte. [79] Bei Núñez et al. könnte die höhere Prävalenz mit einer anderen Geschlechterverteilung in der Studienpopulation in Zusammenhang stehen. Denn für die Herzinsuffizienz stellte eine vorangegangene Studie fest, dass Frauen häufiger von Eisenmangel betroffen waren als Männer. [78, 112] Bei Cohen-Solal et al. ergab sich bezüglich des Eisenmangels bei einer LVEF $< 40\%$ für Männer eine Prävalenz von 70% und für Frauen von 76%. [113] Während sich unsere Population größtenteils aus symptomatischen Patienten mit den NYHA-Klassen II und III zusammensetzte, befand sich bei Cohen-Solal et al. ca. ein Viertel der Population in NYHA-Klasse IV. Dabei war eine höhere NYHA-Klasse auch bei Klip et al. bei der chronischen Herzinsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor des Eisenmangels. [114]

Die Knochenmarkuntersuchung gilt als der Goldstandard zur Diagnostik des Eisenmangels. Sie wird nicht durch Inflammation beeinflusst und ist sehr spezifisch. Allerdings ist die Untersuchung invasiv, unangenehm für den Patienten, teuer und aufwendig und ihre klinische Anwendbarkeit dadurch eingeschränkt. [115] Verschiedene Forscher untersuchten daher Alternativen zur Definition auf Basis von Ferritin und TSAT und führten jeweils als Referenzwert eine Knochenmarksuntersuchung durch. Beverborg et al. analysierten 42 Patienten mit HFrEF, die sich einer Koronararterienbypass-Operation unterzogen. [116] Die Definition aus Ferritin und TSAT ergab eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 72% für Eisenmangel. Andererseits hatte der Parameter TSAT $\leq 19,8\%$ eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 84%. Jankowska et al. schlussfolgerten,

dass der lösliche Transferrin-Rezeptor am besten dazu geeignet war, den Eisenmangel nicht-invasiv zu diagnostizieren. [117] In der Studie von Fernández-Rodríguez et al. hingegen war Ferritin der verlässlichste diagnostische Parameter, auch im Vergleich mit dem löslichen Transferrin-Rezeptor. [118] Als Validierung der Definition basierend auf Ferritin und TSAT werden die positiven Therapieeffekten von Therapiestudien genutzt. [66] Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde für diese Arbeit ebenfalls diese Definition verwendet.

Klip et al. analysierten die Häufigkeitsverteilungen der drei Komorbiditäten an fünf Kohorten, allerdings nur für Patienten mit chronischer HFrEF und HFpEF. [3, 114] Die Autoren kamen dabei zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Untersuchung (unsere Ergebnisse in Klammern): Anämie alleine 7,0% (6,3%), Niereninsuffizienz alleine 8,4% (13,1%), Eisenmangel alleine 23,5% (18,9%) und alle drei Komorbiditäten 6,8% (9,3%). Bei der Kombination aus zwei der Komorbiditäten wurden dabei mögliche Überschneidungen mit der jeweils dritten Komorbidität allerdings nicht berücksichtigt. Einschränkend ist zudem anzumerken, dass die Kohorten unterschiedliche Ausschlusskriterien wie z. B. schwere Anämie oder eine den Eisenmetabolismus beeinflussende Erkrankung aufwiesen. Dies könnte die Aussagen zur Prävalenz beeinflusst haben. Dagegen waren unsere Daten der INH-Studie mit nur wenigen Ausschlusskriterien repräsentativer für Patienten mit akut dekompenzierter HFrEF.

Zusammengefasst waren Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel in unserer großen Kohorte aus Überlebenden der stationären Phase nach Hospitalisierung aufgrund von akut dekompenzierter Herzinsuffizienz häufig und traten oft koinzident auf. Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass Herzinsuffizienz sich selten als isolierte kardiale Funktionsstörung manifestiert, sondern eine komplexe multidimensionale Systemerkrankung darstellt. Weitere Forschung sollte zum Ziel haben, auch die Definitionen von Komorbiditäten weiter zu optimieren.

4.2 Prognostische Relevanz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die nach akuter Dekompensation aus dem Krankenhaus entlassen wurden (INH-Datensatz)

Für die Niereninsuffizienz alleine oder die Kombination aus zwei oder allen drei Komorbiditäten ergab sich in unserer Analyse ein unabhängig erhöhtes Risiko für Mortalität jeder Ursache sowie aus kardiovaskulärer Ursache. Die alleinige Anämie schien dabei eher ein Marker für eine erhöhte Mortalität jeder Ursache als ein unabhängiger Mediator dieses Risikos zu sein. Der alleinige Eisenmangel erhöhte überraschenderweise weder das Risiko für Mortalität noch für Rehospitalisierung signifikant. Allerdings führte sein zusätzliches Auftreten bei Anämie oder Niereninsuffizienz zu einem erhöhten unabhängigen Risiko für Rehospitalisierungen jeder Ursache, das bei Anämie oder Niereninsuffizienz alleine nicht beobachtet wurde. Anämie und Niereninsuffizienz mit oder ohne Eisenmangel waren mit dem höchsten unabhängigen Risiko für alle vier Endpunkte verbunden.

Zum ersten Mal wurde in dieser Analyse der separate und kumulative prognostische Einfluss von zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bestehender Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf Mortalität und Hospitalisierung bei einer Population aus Patienten untersucht, die wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert worden war.

Viele Studien sprechen dafür, dass Anämie oder Niereninsuffizienz jeweils einen negativen Einfluss auf die Mortalität bei akuter Herzinsuffizienz haben. [47-49, 53, 88, 119-125] Auch bezüglich der Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten Studien den negativen Einfluss von Anämie oder Niereninsuffizienz bei akuter Herzinsuffizienz aufzeigen. [124, 126] Von diesen Ergebnissen wichen unsere Ergebnisse teilweise ab. So zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein unabhängiger Einfluss von alleiniger Anämie auf die Mortalität jeder Ursache oder von alleiniger Niereninsuffizienz auf die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Dabei ist anzumerken, dass die zuvor aufgeführten Studien den Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel nicht getrennt voneinander betrachteten. Zudem untersuchten wir die Patienten der INH-Studie zum Zeitpunkt der Entlassung, wo bereits eine weitgehende klinische

Rekompensation erzielt war. Daten von Androne et al. legen nahe, dass eine Hämodilutionsanämie mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als eine Anämie definiert als reduziertes Erythrozytenvolumen. [127] Auch Rubio-Gracia et al. bestätigten, dass Kongestion mit einer schlechten Prognose verbunden ist. [128] Hämokonzentration während der Hospitalisierung, u. a. charakterisiert durch steigendes Hämoglobin oder steigenden Hämatokrit, stellt einen Marker für Entstauung dar und ist mit einer erniedrigten Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz verbunden. [129] Dies könnte sich auch auf die Ergebnisse unserer Untersuchung ausgewirkt haben.

Für die chronische Herzinsuffizienz deuteten Studien darauf hin, dass der Eisenmangel, aber nicht die Anämie, unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Mortalität verbunden war. [3, 77, 114] Allerdings wird dies kontrovers diskutiert. [130, 131] So fanden z. B. Parikh et al., dass in ihrer Untersuchung bei 574 Patienten mit selbstberichteter Herzinsuffizienz Eisenmangel weder mit Mortalität aus kardiovaskulärer noch mit Mortalität jeder Ursache verbunden war. Für die Hämoglobinkonzentration wurde dagegen ein negativer unabhängiger Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität gefunden. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Einschlusskriterien der untersuchten Stichprobe nur eine selbstberichtete, nicht eine ärztlich gestellte Herzinsuffizienzdiagnose verlangten und somit möglicherweise die Diagnose einer Herzinsuffizienz nicht hinreichend sicher war. [130] Jankowska et al. fanden bei ihrer Population aus 165 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen Eisenmangel entsprechend unserer Definition und einer erhöhten Mortalität. [79] Dies bestätigt unsere Ergebnisse über die mangelnde prognostische Relevanz des alleinigen Eisenmangels nach akuter kardialer Dekompensation. Allerdings wird in **Kapitel 4.3** die Definition des Eisenmangels auf Basis von Ferritin und TSAT kritisch diskutiert, welche sich auf die Resultate ausgewirkt haben könnte.

Klip et al. untersuchten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz den Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf die Mortalität jeder Ursache. Es zeigte sich, dass Eisenmangel alleine und in Kombination mit einer oder beiden Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko darstellte. [3] Während die Ergebnisse dieser Untersuchung unseren Ergebnissen bezüglich der Kombination

aus allen drei Komorbiditäten entsprachen, konnten wir für den alleinigen Eisenmangel keinen negativen prognostischen Einfluss feststellen. Bei der Population von Klip et al. wurde vorausgesetzt, dass kein Patient Bluttransfusionen, Erythropoietin oder eine i. v. Eisentherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhalten hatte. Einen möglicherweise daraus resultierenden positiven Einfluss auf die Prognose konnten wir in unserer Analyse nicht vollkommen ausschließen. Allerdings kontrollierten wir in einer Stichprobe aus 143 (15%) unserer Patienten (**Kapitel 3.1.4**), ob diese eine Therapie gegen Eisenmangel oder Anämie zum Zeitpunkt Baseline erhielten. Diese Analyse ergab, dass keiner der Patienten i. v. Eisen erhielt. Zwar wurde teilweise orales Eisen eingenommen, jedoch erwies sich dieses in der IRONOUT HF Studie als nicht geeignet, um Eisenmangel bei HFrEF zu therapieren. [132] Weiterhin bestand die Population von Klip et al. aus fünf Kohorten mit unterschiedlichen Ausschlusskriterien wie z. B. schwere Anämie oder eine den Eisenmetabolismus beeinflussende Erkrankung. Dagegen waren unsere Daten der INH-Studie mit nur wenigen Ausschlusskriterien repräsentativer für Patienten mit akut dekompensierter HFrEF.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Prognose von akuter HFrEF durch ihre Komorbiditäten geprägt wird. Die prognostische Rolle des Eisenmangels nach akuter kardialer Dekompensation erfordert weitere Forschung.

4.3 Prognostische Relevanz von Eisenmangel bei Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz (INH-Datensatz)

Das höchste Risiko für Mortalität jeder Ursache ergab sich in unserer Untersuchung für Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz mit oder ohne Eisenmangel. Überraschenderweise hatten in der von uns untersuchten Population nicht die Patienten mit allen drei Komorbiditäten das höchste Mortalitätsrisiko, sondern vielmehr Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz ohne Eisenmangel. Diese Beobachtung hatte auch im direkten Vergleich nach Adjustierung weiterhin Bestand.

Die naheliegende Vermutung, dass eine der Subgruppen von einer Therapie des Eisenmangels profitiert haben könnte, konnte widerlegt werden. Patienten, bei denen eine entsprechende Therapie zum Zeitpunkt Baseline nachvollzogen werden konnte, verteilten sich gleichmäßig auf beide Subgruppen. Zudem legen die Ergebnisse der IRONOUT HF Studie nahe, dass orales Eisen zur Therapie des Eisenmangels bei HFrEF nicht geeignet ist. [132] Eine Behandlung mit i. v. Eisen wurde bei keinem Patienten der beiden Subgruppen durchgeführt.

Eine mögliche Erklärung unserer Ergebnisse liegt in der Definition des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz auf der Basis von Ferritin und TSAT. In der Subgruppe ohne Eisenmangel ist der Ferritin-Wert signifikant höher als in der Subgruppe mit Eisenmangel. Dies ergibt sich einerseits aus den Grenzwerten der Definition. Andererseits könnte in dieser Subgruppe aus 74 schwerkranken Patienten mit Herzinsuffizienz, Anämie und Niereninsuffizienz eine erhöhte systemische Inflammation vorgelegen haben. Der Eisenmangel könnte bei diesen Patienten mit definitionsgemäß fehlendem Eisenmangel aufgrund einer Akute-Phase-Reaktion, einhergehend mit einem in dieser Subgruppe signifikant höheren Ferritin, verschleiert worden sein. [59] Die Definition auf Basis von Ferritin und TSAT scheint somit auch Limitationen zu haben. Der Eisenmangel bei Herzinsuffizienz ist definitionsabhängig. Wir hätten in unserer Analyse auch den alternativen Grenzwert verwenden können, wie er von Beverborg et al. mit einem TSAT von $\leq 19,8\%$ auf Grundlage von Knochenmarksuntersuchungen vorgeschlagen wurde. [116] Auf Basis dieses Grenzwertes zeigte sich in unserer Stichprobe fast bei der Hälfte (47,3%) der Patienten ein Eisenmangel, bei denen vorher auf Grundlage der Werte Ferritin und TSAT kein Eisenmangel diagnostiziert wurde. Dies verdeutlicht den Einfluss unterschiedlicher diagnostischer Parameter und zeigt die Limitationen der Definitionen auf. Möglicherweise wurde der prognostische Einfluss des Eisenmangels in unseren Analysen unterschätzt. Der lösliche Transferrin-Rezeptor wurde in der INH-Studie nicht erhoben, wodurch eine weitere Definition des Eisenmangels auf dieser Grundlage nicht näher beleuchtet werden konnte.

Eine weitere mögliche Erklärung unserer Ergebnisse liegt im prognostischen Effekt des Entzündungsstatus selbst. Der höhere Ferritin-Wert in unserer Sub-

gruppe ohne Eisenmangel ergibt sich einerseits aus unserer Definition. Andererseits könnte dies Zeichen einer erhöhten systemischen Inflammation sein, die für die schlechtere Prognose dieser Patienten mitverantwortlich gewesen ist. [133] In deren Rahmen stieg Ferritin als Teil der Akute-Phase-Reaktion an. [60] Die Autoren der CANTOS Studie fanden hierzu heraus, dass durch therapeutische Reduktion der systemischen Inflammation das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vermindert werden kann. [134] Ergänzend stellten Toblli et al. bei Patienten mit HFrEF, Eisenmangelanämie und Niereninsuffizienz eine Reduktion des CRP-Levels infolge einer i. v. Eisentherapie fest. [135] Gegen die Theorie des prognostischen Einflusses der Inflammation spricht, dass die Werte von CRP und Interleukin-6 in der Subgruppe ohne Eisenmangel nicht signifikant höher waren als in der Subgruppe mit Eisenmangel. Möglicherweise würden sich beide Werte in der Subgruppe ohne Eisenmangel in einer größeren Stichprobe als signifikant erhöht erweisen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind hierbei komplex und die Interpretation der Befunde muss ohne den Goldstandard der Knochenmarksuntersuchung naturgemäß in Anteilen spekulativ bleiben.

Wenn anhand des Ferritin-Wertes bei unserer Subgruppe ohne Eisenmangel von einem erhöhten Level systemischer Inflammation ausgegangen wird, wäre dies also eine gute Erklärung für die schlechtere Prognose dieser Subgruppe. Zugleich zeigen diese Befunde eine Limitation der von uns verwendeten Eisenmangel-Definition v. a. bei der akuten Herzinsuffizienz auf, die zur möglicherweise nicht korrekten Beurteilung des Eisenstatus führte. Weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv sind notwendig, um unsere Beobachtungen zu überprüfen.

4.4 Medikamentöse Therapieoptionen von Anämie und Eisenmangel bei Herzinsuffizienz

Therapeutische Optionen von Anämie und Eisenmangel bei Herzinsuffizienz sind eingeschränkt. [1] Die RED-HF Studie konnte durch Therapie der Anämie mit Darbepoetin alfa bei Patienten mit HFrEF keine Verbesserung bezüglich der Prognose feststellen. [136] Allerdings konnten unsere Ergebnisse zeigen, dass

Anämie und Eisenmangel bei akut dekompensierter HFrEF nicht nur häufig, sondern auch oft koinzident auftraten. Die Therapie des Eisenmangels bei HFrEF durch Gabe von i. v. Eisencarboxymaltose (FCM) wurde von den Studien FAIR-HF und CONFIRM-HF untersucht. Beide Studien konnten zeigen, dass sich durch die Intervention die Herzinsuffizienzsymptome, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbesserten. Während kein Vorteil bezüglich der Mortalität festgestellt werden konnte, wurde in der CONFIRM-HF Studie eine Verringerung des Risikos für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gezeigt. [67, 137] Anker et al. kamen hierzu in einer Metaanalyse von vier Interventionsstudien zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit i. v. FCM auch mit einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalität verbunden ist. [138] Daher sollte bei Auftreten einer Komorbidität nach möglichen behandelbaren Ursachen wie bei einer Anämie z. B. ein Eisenmangel oder okkulten Blutverlust gesucht werden.

4.5 Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)

Bei einer Gesamtprävalenz von 15,4% häufte sich das Auftreten von Anämie mit fortschreitendem AHA/ACC-Stadium (Stadium A: 3,1%, Stadium B: 7,6%, Stadium C1: 16,5%, Stadium C2/D: 29,8%). Insgesamt 27,6% der Population waren von Niereninsuffizienz betroffen und auch hier nahm die Prävalenz mit fortschreitendem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium zu (Stadium A: 17,6%, Stadium B: 21,3%, Stadium C1: 24,4%, Stadium C2/D: 46,6%).

Die Literaturrecherche ergab, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste Studie handelt, die die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz separat und koinzident in den vier AHA/ACC-Stadien untersuchte. Aufgrund der fehlenden Literatur konnten daher gerade die Patienten in den Stadien A und B nur näherungsweise vergleichbaren Populationen gegenübergestellt werden.

4.5.1 Stadium A

Im Stadium A hatten 3,1% der Patienten eine Anämie und 17,6% eine Niereninsuffizienz. Damit war die Niereninsuffizienz bereits im Stadium A mit einer relativ hohen Prävalenz vertreten. Allerdings waren die 262 Patienten des Stadiums A möglicherweise zu wenige, um die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz gut zu charakterisieren und diese Ergebnisse zu verallgemeinern. Eine Untersuchung führte die Prävalenz von Anämie bei Patienten mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus mit 14,3% und damit höher als in der vorliegenden Untersuchung auf. [139] In einer weiteren Population aus Typ-2-Diabetikern lag der Anteil an Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73m² bei 17%. [140] Ohne die Ausschlusskriterien Dialysetherapie und Nierentransplantation wäre die Prävalenz wahrscheinlich noch etwas höher, was gut zu unserer Häufigkeit von 17,6% im Stadium A passte. Beide aufgeführten Studien berücksichtigten jedoch nur den Risikofaktor Diabetes mellitus. Ein Vergleich zwischen diesen Populationen und unserem Stadium A ist daher nur bedingt möglich, da unsere Patienten die Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK oder Adipositas haben konnten.

4.5.2 Stadium B

Im Stadium B lag die Prävalenz der Anämie bei 7,6% und die der Niereninsuffizienz bei 21,3%. Damit stieg die Prävalenz der beiden Komorbiditäten im Vergleich zu Stadium A und war für die Niereninsuffizienz weiterhin relativ hoch.

Eine Analyse der SOLVD Prevention Studie, die Patienten mit asymptomatischer, linksventrikulärer, systolischer Dysfunktion untersuchte, fand eine Häufigkeit der Anämie von 25%. [141, 142] Patienten mussten u. a. eine LVEF $\leq 35\%$ aufweisen und durften keine medikamentöse Herzinsuffizienzbehandlung erhalten. Alle Fälle befanden sich im NYHA-Stadium I. Demgegenüber erscheint die von uns festgestellte Prävalenz der Anämie niedrig. Durch die abweichende Definition der Anämie (Hämatokrit $\leq 40\%$) ist die Vergleichbarkeit jedoch nur bedingt gegeben. Weiterhin betrachtete unsere Analyse im Gegensatz zur SOLVD Pre-

vention Studie eine Stichprobe mit unterschiedlichen Formen der asymptomatischen kardialen Dysfunktion des Stadiums B wie z. B. linksventrikuläre Hypertrophie oder linksventrikuläre Dilatation.

Eine andere Analyse auf Basis der SOLVD Prevention Studie fand eine Häufigkeit der Niereninsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer, linksventrikulärer, systolischer Dysfunktion von 26%. [143] Allerdings befand sich ca. ein Drittel der Studienpopulation im NYHA-Stadium II. Da unsere Daten nahelegen, dass mit aufsteigendem AHA/ACC-Stadium auch die Prävalenz der Niereninsuffizienz zunimmt, ist das Studienergebnis gut mit der von uns festgestellten Prävalenz von 21,3% vereinbar.

4.5.3 Stadium C1 und C2/D

Die Prävalenz der Anämie lag im Stadium C1 bei 16,5% und im Stadium C2/D bei 29,8% und entsprechend hatte die Niereninsuffizienz eine Prävalenz von 24,4% und 46,6%. Damit setzte sich auch in den symptomatischen Stadien die Beobachtung fort, dass Anämie und Niereninsuffizienz mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz eine steigende Prävalenz aufwiesen.

Diese Ergebnisse fügen sich gut in die aktuelle Datenlage ein. Unsere Stadien C1 und C2/D unterschieden sich u. a. anhand eines höheren NYHA-Stadiums und auch in der Literatur ist beschrieben, dass sowohl Anämie als auch Niereninsuffizienz mit einer höheren NYHA-Klasse verbunden sind. [3, 24, 144, 145]

Möglicherweise deutet die steigende Prävalenz auf einen bidirektionalen Einfluss von Herzinsuffizienz und Komorbidität hin. Mentz et al. beschrieben dazu in ihrem Review zu Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz, dass Komorbiditäten wie Anämie oder Niereninsuffizienz und die Herzinsuffizienz eine gegenseitige Progression bedingen. [25] Weiterhin bestätigten auch Böhm et al. unsere Ergebnisse einer zunehmenden Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz mit zunehmendem AHA/ACC-Stadium. Die Forscher verglichen die überwiegend asymptomatischen Patienten ohne vorherige Herzinsuffizienzbehandlung der SOLVD Prevention

Studie mit den symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten der SOLVD Treatment Studie. [146] Charakteristischerweise hatten Patienten der SOLVD Treatment Studie mehr Komorbiditäten verglichen mit Patienten der SOLVD Prevention Studie.

Lu et al. untersuchten Patienten mit HFrEF und HFpEF und stellten eine Prävalenz von koinzidenter Anämie und Niereninsuffizienz von 29,9% fest. [147] Diese höheren Ergebnisse ließen sich im Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen (Stadium C1: 7,1%; Stadium C2/D: 18,5%) teilweise dadurch erklären, dass für die Pharmakotherapiestudie ALDO-DHF einige relevante Ausschlusskriterien vorlagen. Dazu zählten u. a. ein Hämoglobin ≤ 11 g/dl, ein Hämatokrit $\leq 33\%$ oder eine schwere Niereninsuffizienz, definiert durch ein Kreatinin $> 1,8$ mg/dl oder eine eGFR < 30 ml/min/1,73m². Damit wurden möglicherweise weniger anämische und/oder niereninsuffiziente Patienten in die Studie eingeschlossen. Da sich die Patienten von ALDO-DHF in den Stadien C1 und C2/D befanden, könnte dies in den genannten Stadien zu einem niedrigeren Auftreten der Komorbiditäten geführt haben. Da die ALDO-DHF Studie ca. zwei Drittel unserer Patienten mit HFpEF rekrutierte, wurden diese Patienten trotz der vorhandenen Ausschlusskriterien dem Patientenkollektiv hinzugefügt. Dadurch konnten auch Patienten mit HFpEF berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich für die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz sagen, dass die Herzinsuffizienz weniger als isolierte Erkrankung auftritt, sondern eine durch Multimorbidität gekennzeichnete Systemerkrankung darstellt. Mit fortschreitendem Krankheitsstadium gingen auch häufiger Komorbiditäten im Sinne einer fortschreitenden Funktionsabnahme verschiedener Organe einher. Dies ist neben Anämie und Niereninsuffizienz auch an anderen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder COPD zu erkennen, die mit fortschreitendem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium eine höhere Prävalenz aufwiesen. Eine mögliche Erklärung liegt im bidirektionalen Einfluss von Komorbidität und Herzinsuffizienz aufeinander. Die pathophysiologischen Auswirkungen der einen Entität bedingen eine Verschlechterung der anderen und umgekehrt, was eine Krankheitsprogression von beiden zur Folge hat. [25]

4.6 Prognostische Relevanz von Anämie und Niereninsuffizienz nach AHA/ACC-Schweregradstadien (KNHI-Datensatz)

Während sich im Stadium A zu wenige Patienten für eine aussagekräftige Analyse befanden, konnte ab dem Stadium B ein signifikanter prognostischer Einfluss von Anämie und/oder Niereninsuffizienz nachgewiesen werden. Dieser war teilweise unabhängig.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die den individuellen und kumulativen prognostischen Einfluss von Anämie und Niereninsuffizienz in den vier AHA/ACC-Stadien untersucht. Dadurch wurden Aussagen über die prognostische Relevanz der Komorbiditäten im gesamten Herzinsuffizienzspektrum, beginnend bei asymptomatischen Risikopatienten, möglich. Aufgrund der bisher nur wenigen vorhandenen Vergleichsstudien konnten auch in diesem Kapitel die Patienten in den Stadien A und B nur näherungsweise vergleichbaren Populationen gegenübergestellt werden.

4.6.1 Stadium A

Unser Stadium A bestand aus 202 Teilnehmern und es traten 13 Todesfälle auf. Die Ereigniszahlen unterschieden sich zwar signifikant voneinander. Allerdings zeigten sich große Unterschiede hinsichtlich der Patientenverteilung auf die vier untersuchten Subgruppen. In der beschriebenen Stichprobe trat alleinige Anämie bei lediglich 4 Patienten auf. Beide Komorbiditäten zusammen traten überhaupt nur bei zwei Patienten auf. Es lag damit eine relativ geringe Fall- und Ereigniszahl vor und die Aussagekraft unserer Analyse ist somit eingeschränkt.

Untersuchungen an Patienten, die alle am Risikofaktor Diabetes mellitus erkrankt waren, deuteten darauf hin, dass zusätzliche Anämie oder Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Mortalität verbunden sind. [140, 148] Die Komorbiditäten Anämie und Niereninsuffizienz scheinen also bereits bei Risikopatienten einen prognostischen Einfluss zu haben, wobei diese Studienpopulationen nur einen der Risikofaktoren unseres Stadiums A untersuchten.

4.6.2 Stadium B

Das gleichzeitige Auftreten von Anämie und Niereninsuffizienz bei Patienten im Stadium B zeigte das höchste Risiko für Mortalität. Niereninsuffizienz alleine und beide Komorbiditäten zusammen sollten als Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gesehen werden. Bei alleiniger Anämie hingegen war der p-Wert mit 0,051 knapp nicht signifikant, sodass hierbei von einem Trend des unabhängigen Risikos gesprochen werden kann.

Bei einer Analyse der SOLVD Prevention Studie zur asymptomatischen, linksventrikulären, systolischen Dysfunktion zeigte sich die Niereninsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. [143] Zwar konnte unsere Analyse keinen unabhängigen Einfluss der alleinigen Niereninsuffizienz feststellen. Allerdings fand sich bei ungefähr einem Drittel der Teilnehmer eine NYHA-Klasse II, da sich asymptomatisch in diesem Fall auf die Nichteinnahme von Medikamenten zur Behandlung der Herzinsuffizienz bezog. [142] Das bedeutet, dass sich in der SOLVD Prevention Studie auch Patienten im Stadium C1 befanden. Dies könnte den prognostischen Einfluss verzerrt haben, da in unserem Stadium C1 die alleinige Niereninsuffizienz ebenfalls mit einem unabhängigen prognostischen Einfluss verbunden war.

Eine andere Untersuchung der SOLVD Prevention Studie schloss explizit alle Fälle mit einer NYHA-Klasse \geq II aus. [141] Patienten mit Anämie waren einem höheren unabhängigen Risiko für den gemeinsamen Endpunkt aus Tod oder Entwicklung von Herzinsuffizienzsymptomen ausgesetzt als Patienten ohne Anämie. Diese Analyse entspricht damit dem Trend unserer Ergebnisse. Allerdings lassen sich die Ergebnisse nur näherungsweise vergleichen, da in der SOLVD Prevention Studie die Diagnose einer Anämie anhand eines niedrigen Hämatokrits gestellt wurde. Weiterhin untersuchten die aufgeführten Studienkollektive jeweils nur eine Teilgruppe unserer Studienpopulation des Stadiums B, wodurch ein direkter Vergleich erschwert wird.

4.6.3 Stadium C1 und C2/D

Anämie und Niereninsuffizienz waren in den Stadien C1 und C2/D einzeln sowie koinzident mit einem erhöhten Risiko für Mortalität verbunden. Im Stadium C1 ging von alleiniger Anämie, alleiniger Niereninsuffizienz sowie von beiden Komorbiditäten koinzident auftretend auch ein unabhängig erhöhtes Mortalitätsrisiko aus. Im Stadium C2/D traf dieses nur auf die Kombination aus Anämie und Niereninsuffizienz zu.

Das koinzidente Auftreten von Anämie und Niereninsuffizienz war mit dem höchsten Risiko für Mortalität verbunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Böhm et al. in ihrer Untersuchung zum Vergleich zwischen überwiegend asymptomatischen Patienten ohne vorherige Herzinsuffizienzbehandlung und symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten. [146] Die Forscher fanden heraus, dass sich in beiden Patientengruppen, die sich näherungsweise mit unseren Stadien B und C1 vergleichen lassen, mit steigender Anzahl der Komorbiditäten auch das Mortalitätsrisiko erhöhte. Das Stadium C2/D wies im Vergleich mit den anderen drei Stadien die höchste Mortalität auf und 50,6% der Patienten waren nach fünf Jahren verstorben. Auch Ammar et al. bestätigten in ihrer Studie, dass ein zunehmendes AHA/ACC-Stadium mit einem schlechter werdenden Fünf-Jahres-Überleben verbunden war (Log Rank Test $p < 0,001$). [22]

Der unabhängige prognostische Einfluss beider Komorbiditäten koinzident betont die gravierende Auswirkung der Kombination beider Komorbiditäten im Stadium C2/D. Beide Komorbiditäten einzeln fungierten im Stadium C2/D eher als Marker für eine geringere Überlebenschance, was sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven abbildet. Einschränkend ist anzumerken, dass nicht unterschieden werden konnte, welcher Patient eine Dialysetherapie erhielt. Herzinsuffizienzpatienten unter Dialysetherapie zeigten in der PRESERVE Studie ein niedrigeres Mortalitätsrisiko als Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. [91] Dies könnte den prognostischen Einfluss der Niereninsuffizienz beeinflusst haben. Bei den schwer herzinsuffizienten Patienten im Stadium C2/D spielte höchstwahrscheinlich auch die Verdünnungsanämie bei Hypervolämie eine Rolle. [107, 109] Könnte diese im Rahmen der therapeutischen Hämokonzentration erfolgreich be-

handelt werden, so könnte dies die Prognose der betroffenen Patienten verbessert haben. [129] Der Verlauf der Anämie mit einem möglicherweise bestehenden Einfluss auf die Prognose konnte in dieser Analyse allerdings nicht untersucht werden. Die Verteilung des Hämoglobins in den vier AHA/ACC-Stadien deutet an, dass bei einigen Patienten eine Polyglobulie vorlag. Einem möglicherweise bestehenden negativen prognostischen Einfluss der Polyglobulie, wie andere Studien ihn beschrieben, wurde in dieser Analyse allerdings nicht nachgegangen. [55, 56]

Lu et al. fanden für Herzinsuffizienzpatienten einen unabhängigen Zusammenhang von Anämie bzw. dem Niereninsuffizienzstadium und Mortalität jeder Ursache. Das koinzidente Auftreten von Anämie und Niereninsuffizienz war in der Untersuchung der stärkste Prädiktor für Mortalität. [147] Dies bestätigt die prognostische Relevanz der beiden Komorbiditäten, auch wenn die Autoren die Stadien C1 und C2/D nicht weiter unterschieden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prognose der Herzinsuffizienz stark durch ihre Komorbiditäten geprägt wird. Bei dieser Systemerkrankung führen die zunehmende Multimorbidität und die zunehmende Schwere der Herzinsuffizienz zu einer steigenden Mortalität. [149]

4.7 Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)

Die höchste Prävalenz für Anämie bzw. Niereninsuffizienz ergab sich bei Patienten mit HFrEF (26,5% bzw. 36,7%). An zweiter Stelle folgten Patienten mit HFpEF (9,5% bzw. 22,6%). Patienten im Stadium A/B zeigten die niedrigste Prävalenz (6,7% bzw. 20,6%). Bemerkenswert ist, dass bereits mehr als 20% der Patienten im Stadium A/B von einer Niereninsuffizienz betroffen waren.

Die spezielle Zusammensetzung unserer Studienpopulation ermöglichte es erstmals, die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz bei Patienten mit verschiedenen Herzinsuffizienztypen, nämlich HFrEF, HFpEF und hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Patienten im Stadium A/B, zu vergleichen.

Für diese Analyse wurden Patienten der Stadien A und B zusammengefasst. Dies ergab sich einerseits aus der geringen Patientenzahl im Stadium A. Andererseits sollte die Gesamtheit der hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Patienten betrachtet werden. Denn eine Studie von Kosmala et al. stellte fest, dass Patienten des Stadiums A wahrscheinlich häufiger in das Stadium B klassifiziert werden müssten. Die beiden Stadien scheinen sich pathophysiologisch ähnlicher zu sein als bisher angenommen. [150, 151]

In vergleichbaren Populationen wurde die Prävalenz von Anämie bei HFrEF mit 14%, 22%, 24% bzw. 43% und bei HFpEF mit 10%, 14%, 26% bzw. 42% angegeben. [24, 51, 52, 152] Dabei stammten niedrige Werte (22% und 14%) aus einer Studie, die ebenfalls u. a. stark vorselektierte Studienpopulationen aus Interventionsstudien einschloss. [51] In zwei dieser Studien trat Anämie ebenfalls signifikant häufiger bei HFrEF im Vergleich mit HFpEF auf. [51, 152] Die anderen Studien zeigten keinen diesbezüglichen Unterschied. [24, 52] Übereinstimmend wurde dabei HFrEF mit einer LVEF <50% definiert im Gegensatz zu unserem Cut-off einer LVEF von <45%. Unsere Daten bestätigten die hohe Prävalenz von Anämie bei HFrEF (26,5%). Auffällig ist, dass unsere Patienten mit HFpEF eine niedrigere Prävalenz (9,5%) aufwiesen als in den anderen beschriebenen Studien. Unsere 623 Patienten mit HFpEF wurden zu ca. zwei Dritteln im Rahmen der ALDO-DHF Studie rekrutiert. Wie in **Kapitel 4.5.3** beschrieben, lagen dabei für die Analyse relevante Ausschlusskriterien vor. Bei der Interpretation unserer Zahlen ist demnach zu beachten, dass die genannte Selektion unsere Ergebnisse hin zu einer niedrigeren Prävalenz von Anämie bei HFpEF verzerrt haben könnte. Diese Annahme wird auch durch ein Review von Triposkiadis et al. zu Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz bestätigt. [153] Darin kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Anämie etwas häufiger bei HFpEF als bei HFrEF auftritt. Allerdings betonen sie die in diesem Punkt auch kontroversen Studienergebnisse. Dies sei teilweise mit den unterschiedlichen Definitionen der Anämie zu erklären. [25] Parallel dazu tritt z. B. auch Diabetes mellitus bei unseren Patienten mit HFrEF häufiger auf als bei denen mit HFpEF, wobei ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus ein Ausschlusskriterium bei ALDO-DHF darstellte. Auch diese

Komorbidität tritt laut einem Review von Mentz et al. zu Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz häufiger bei HFpEF als bei HFrEF auf. [25] Möglicherweise war zudem die Gruppe aus 623 Patienten mit HFpEF gegenüber den 1379 Patienten mit HFrEF zu klein, um belastbare Aussagen bezüglich der Häufigkeit von Komorbiditäten bei HFpEF zu treffen.

Vorangegangene Studien fanden für die Prävalenz der Niereninsuffizienz Werte bei HFrEF von 35% bis 48% und bei HFpEF von 26% bis 40%. [51, 52, 152] Unsere Daten bestätigten die hohe Prävalenz bei HFrEF (36,7%). Wieder fiel auf, dass die in unserer Studie vorgefundene Häufigkeit für Niereninsuffizienz bei HFpEF zwar insgesamt hoch (22,6%), im Vergleich zu den aufgeführten Ergebnissen anderer Studien jedoch relativ niedrig erschien. Eine mögliche Erklärung könnte in den in **Kapitel 4.5.3** beschriebenen Ausschlusskriterien liegen. Diese Selektion könnte unsere Ergebnisse hin zu einer niedrigeren Prävalenz von Niereninsuffizienz bei HFpEF verzerrt haben. Die Studien von Edelmann et al. und Kaneko et al. bestätigten die höhere Prävalenz bei Patienten mit HFrEF im Vergleich zu Patienten mit HFpEF. [51, 152] Die dritte aufgeführte Studie konnte dahingegen keinen diesbezüglichen Unterschied finden. [52] Letzteres wird auch durch das Review von Mentz et al. zu Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz bestätigt. Dabei geben die Autoren zu bedenken, dass die Häufigkeiten zwischen den Studien aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Niereninsuffizienz schwanken. [25]

Scrutinio et al. fanden in ihrer Stichprobe aus 951 herzinsuffizienten Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ eine Prävalenz von 21,1% für die Kombination aus beiden Komorbiditäten. [154] Diese Häufigkeit ist mit unserem Ergebnis (14,4%) gut vereinbar. Etwaige Abweichungen könnten teilweise durch eine alternative Formel zur Berechnung der Nierenfunktion erklärt werden.

Wurden die Patienten mit HFrEF weiter aufgeteilt in die ausschließlich akut dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten der INH-Studie und alle anderen Patienten, so fiel auf, dass Anämie deutlich häufiger bei Patienten mit ausschließlich akut dekompensierter Herzinsuffizienz auftrat. Bei diesen Patienten traten auch Stauungszeichen signifikant häufiger auf. Dies unterstützt die Annahme, dass die

höhere Prävalenz der Anämie u. a. durch Hämodilution bei akuter Dekompensation bedingt war.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass Anämie und vor allem Niereninsuffizienz häufige Komorbiditäten in allen untersuchten Herzinsuffizienztypen sind. Verschiedene Definitionen der Komorbiditäten und Unterscheidungen von HFrEF und HFpEF erschweren einen Vergleich zwischen den Studien.

4.8 Prognostische Relevanz von Anämie und Niereninsuffizienz nach Herzinsuffizienztyp (KNHI-Datensatz)

Im Stadium A/B und bei HFrEF waren Anämie und Niereninsuffizienz einzeln und koinzident Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dieses Risiko war bei HFrEF für Patienten mit beiden Komorbiditäten am höchsten. Ein unabhängiges Risiko ging im Stadium A/B jeweils von den Komorbiditäten alleine aus. Dahingegen zeigten bei HFrEF die alleinigen Komorbiditäten sowie deren Kombination einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose. Bei den Patienten mit HFpEF reichte die Anzahl der Todesfälle nicht aus, um verlässliche Hazard Ratios zu errechnen. Aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl lassen sich unsere Ergebnisse daher als vorsichtig richtungsweisend für künftige Untersuchungen interpretieren, da auch der Log Rank Test nur knapp nicht signifikant war ($p=0,067$). Es ist denkbar, dass sich ein möglicher Einfluss, dessen Tendenz bereits anhand der Verteilung der Todesfälle auf die vier Gruppen erkennbar ist, in einem größeren Kollektiv als signifikant erweisen würde.

Unsere echokardiographisch sehr gut charakterisierte Studienpopulation ermöglichte es erstmals, den prognostischen Einfluss von Anämie und Niereninsuffizienz bei Patienten mit HFrEF, HFpEF und im hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen AHA/ACC-Stadium A/B zu vergleichen.

Studien deuteten darauf hin, dass Anämie oder Niereninsuffizienz einen prognostischen Einfluss haben, der sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF auftritt. [23, 24, 91, 155] Dies bekräftigt unsere Annahme zum prognostischen Einfluss

von Anämie und Niereninsuffizienz bei HFpEF. De Silva et al. stellten bei Patienten mit chronischer HFrEF ein unabhängig erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorliegen einer Anämie oder Niereninsuffizienz fest, das sich bei koinzidentem Auftreten näherungsweise additiv verhielt. [156] Allerdings schlossen de Silva et al. Patienten, die eine Dialysetherapie erhielten, aus. Dies könnte die Ergebnisse der Untersuchung hin zu einer höheren Mortalität beeinflusst haben. Daten der SOLVD Studie über Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ legen nahe, dass ein niedrigerer Hämatokrit und eine niedrigere eGFR mit einer höheren Mortalität jeder Ursache verbunden sind als die Summe der einzelnen Effekte erwarten ließ. [157] Dabei bedeutet, wie oben dargelegt, ein niedriger Hämatokrit bei Herzinsuffizienz nicht zwangsläufig eine absolute Verminderung der Erythrozytenzahl. Dieser kann auch Folge von Volumenüberladung sein, wobei Kongestion ihrerseits mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. [128]

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass bei allen drei untersuchten Herzinsuffizienztypen Anämie und Niereninsuffizienz mit einem negativen prognostischen Effekt verbunden waren, auch wenn dies bei HFpEF in dieser Untersuchung nur ein Trend war.

4.9 Stärken und Limitationen der Analysen

4.9.1 INH-Datensatz

Eine der Stärken der vorliegenden Untersuchung ist, dass sie zum ersten Mal bei Patienten nach akuter Herzinsuffizienz die Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sowie den individuellen und kumulativen Einfluss dieser Komorbiditäten auf die Mortalität und die Rehospitalisierung analysierte. Weiterhin stellen die INH-Daten aufgrund der weitgefassten Einschlusskriterien näherungsweise ein populationsbasiertes Herzinsuffizienzkollektiv für HFrEF dar. Zudem eignen sich Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel gut zur Analyse, da sie laborchemisch messbar und somit gut erfassbar sind. Limitationen unserer Analyse ergeben sich daraus, dass HFpEF oder eine neu aufgetretene strukturelle Herzerkrankung Ausschlusskriterien darstellten und die Ergebnisse daher

auf diese Patientengruppen nicht übertragbar sind. Ebenso gelten unsere Ergebnisse möglicherweise nicht in gleicher Weise für die chronisch stabile systolische Herzinsuffizienz. Weiterhin sind Frauen, wie in vielen anderen Herzinsuffizienzstudien auch, in der untersuchten Studienpopulation unterrepräsentiert. Daten großer Studien deuten darauf hin, dass sich das Kollektiv der akuten Herzinsuffizienz zu ungefähr gleichen Teilen aus Frauen und Männern zusammensetzt. [158] Zudem mussten 69 Patienten aufgrund fehlender Werte von der Analyse ausgeschlossen werden. Da sich keine Unterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten ergaben, gehen wir jedoch davon aus, dass sich die fehlenden Werte zufällig verteilen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden in der vorliegenden Analyse die für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel häufig verwendeten Definitionen gewählt. Dies könnte die Vergleichbarkeit mit anderen Studien beeinflusst haben, da in der Literatur uneinheitliche Definitionen verwendet werden. Letztlich stellen die auf Schwellenwerten von Labormessungen basierenden Definitionen, wie z. B. unsere Befunde zur prognostischen Bedeutung des Eisenmangels deutlich machen, per se Limitationen dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

4.9.2 KNHI-Datensatz

Eine der Stärken der vorliegenden Analyse ist, dass der KNHI-Datensatz eine große und vielfältige Herzinsuffizienzpopulation darstellt, die das ganze Spektrum des Herzinsuffizienzkontinuums im Sinne der AHA/ACC-Klassifikation abdeckt. Der KNHI-Datensatz war (mit Ausnahme der ALDO-DHF Studie) eine Zusammenstellung aus Studien ohne pharmakologische Intervention, die den gleichen Basisdatensatz erhoben. Dies ermöglichte die Untersuchung einer einheitlich erfassten, sehr großen Kohorte aus 3344 Patienten. Weiterhin wurden zum ersten Mal unter Berücksichtigung der vier AHA/ACC-Stadien die Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz sowie der individuelle und kumulative Einfluss dieser Komorbiditäten auf die Mortalität analysiert. Limitationen unserer Analyse ergeben sich daraus, dass besonders für die Pharmakotherapiestudie ALDO-DHF viele Ausschlusskriterien vorlagen, die damit unter Berücksichtigung der Fragestellung tendenziell gesündere Probanden aufnahm. Zudem konnte diese Studie

wegen der hier verwendeten pharmakologischen Intervention nur in die Querschnittsanalyse einfließen. Im Vergleich dazu schlossen die beiden umfangreichen Studien INH und DIAST-CHF eine relativ wenig selektierte Population ein. Von den 3344 Patienten der Prävalenzanalyse konnten nur 2496 in die Langzeitstudie eingeschlossen werden. Die Studientreue war insbesondere bei jüngeren, überwiegend gesünderen Patienten in den zwei unteren AHA/ACC-Stadien geringer. Dies könnte unsere Analyse verzerrt haben und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse etwas einschränken. Zudem war die Stichprobengröße in Stadium A zur Verallgemeinerung der Resultate bezüglich dieses Stadiums zu gering. Die Echokardiographie wurde mithilfe standardisierter Abläufe, aber in unterschiedlichen Laboren erhoben, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien sollte beachtet werden, dass die Einteilung in HFrEF und HFpEF in der vorliegenden Untersuchung anhand des Cut-offs einer LVEF von $< / \geq 45\%$ vorgenommen wurde. Schließlich lagen zu den Komorbiditäten keine Verlaufsuntersuchungen vor. Sich neu im Verlauf entwickelnde Komorbiditäten blieben damit unberücksichtigt.

4.10 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigten, dass Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei dieser Kohorte von Patienten unmittelbar nach kardialer Dekompensation häufig und oft gleichzeitig vorkamen. Überraschenderweise hatte in dieser Kohorte der Eisenmangel alleine entsprechend der von uns verwendeten Definition keinen Einfluss auf Mortalität oder Rehospitalisierung. Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz mit aber insbesondere ohne Eisenmangel trugen das höchste unabhängige Risiko für Mortalität und Rehospitalisierung. Deutlich erhöhte Spiegel des Akute-Phase-Proteins Ferritin, wie sie in letztgenannter Subgruppe vorlagen, könnten der Grund gewesen sein, dass in dieser Subgruppe formal kein Eisenmangel vorlag. Eine Erklärung für unsere Ergebnisse könnte darin liegen, dass Inflammation per se bei diesen Patienten im postakuten Stadium einer Dekompensation häufig und gemäß verfügbarer Literatur selbst mit einer schlechten

Prognose behaftet ist. [133] Gleichzeitig zeigt dieser Befund die Limitationen von Definitionen beruhend auf komplex beeinflussten Schwellenwerten auf.

Weiterhin legten unsere Ergebnisse nahe, dass Anämie und Niereninsuffizienz häufige Komorbiditäten der Herzinsuffizienz waren und mit zunehmendem Krankheitsstadium auch ihre Prävalenz stieg, was für die fortschreitende Funktionsabnahme verschiedener Organsysteme sprechen könnte. Anämie und Niereninsuffizienz waren individuell und kumulativ mit einem negativen prognostischen Effekt verbunden, der sich in der vorliegenden Untersuchung für die Stadien B, C1 und C2/D nachweisen ließ und teilweise unabhängig war. Die Herzinsuffizienz stellte sich demnach als eine durch Multimorbidität gekennzeichnete Systemerkrankung dar.

Unsere Untersuchung ergab, dass Anämie und/oder Niereninsuffizienz am häufigsten bei HFrEF auftraten und mit einem negativen individuellen und kumulativen prognostischen Effekt bei allen Herzinsuffizienztypen verbunden waren, der teilweise unabhängig war. Im Stadium A/B war dies allerdings nur als Trend zu erkennen.

Insgesamt sollten diese Komorbiditäten bei der diagnostischen und therapeutischen Routineversorgung herzinsuffizienter Patienten mehr in den Fokus treten und beachtet werden.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie weiter abzusichern, könnten die Analysen an einer größeren, weniger selektierten Herzinsuffizienzpopulation wiederholt werden. Dabei wäre vor allem die genauere Evaluation genügend großer Stichproben von Patienten in den Stadien A und D sowie von Patienten mit HFpEF interessant. Die zusätzliche Erhebung von Daten eines gesunden Vergleichskollektivs ohne Risikofaktoren als Referenzgruppe könnte dabei helfen, weitere Erkenntnisse bezüglich der Prävalenz und prognostischen Bedeutung der untersuchten Komorbiditäten im Stadium A zu erlangen. Auch die Bedeutung des Eisenmangels sollte vertiefend bei einem größeren Kollektiv aus anämischen, niereninsuffizienten Herzinsuffizienzpatienten untersucht werden. Gleichzeitig sollte geprüft werden, welchen prognostischen Einfluss Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel einzeln und koinzident in den verschiedenen

AHA/ACC-Stadien haben. Als wichtigen Aspekt sollten nachfolgende Studien außerdem die Verläufe von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel beachten sowie die Auswirkungen gezielter therapeutischer Interventionen.

5 Zusammenfassung

Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sind häufige Komorbiditäten der Herzinsuffizienz. Zum ersten Mal wurden in dieser Analyse die Prävalenz sowie der Einfluss auf Mortalität und Rehospitalisierung aller drei Komorbiditäten einzeln sowie koinzident in einer Population aus akut dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten untersucht. Ebenso fehlten in der Literatur bisher Studien über die Prävalenz und den Einfluss auf die Mortalität von Anämie und Niereninsuffizienz abhängig von den vier AHA/ACC-Stadien bzw. von den verschiedenen Herzinsuffizienztypen HFrEF, HFpEF und dem hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen AHA/ACC-Stadium A/B. Möglich wurde diese Analyse durch das KNHI, dessen große Leistung ein klinischer Basisdatensatz ist, der bei allen Netzwerkstudien standardisiert erhoben wird. Dadurch standen für diese Untersuchung große und phänotypisch sehr gut charakterisierte Patientenkollektive mit einer langen Beobachtungsdauer zur Verfügung.

In der vorliegenden post-hoc Analyse wurden die folgenden Fragestellungen an zwei Populationen untersucht. Zum einen wurden die Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel und deren individueller und kumulativer prognostischer Effekt auf Mortalität und Rehospitalisierung bei Patienten nach akuter kardialer Dekompensation wegen HFrEF untersucht. Hierzu wurde die INH-Population analysiert. Zum anderen wurden an einer zweiten Population die Fragestellungen untersucht, welche Prävalenz und welchen individuellen und kumulativen prognostischen Effekt auf die Mortalität Anämie und Niereninsuffizienz einerseits in den unterschiedlichen Herzinsuffizienzschweregraden gemäß der AHA/ACC-Klassifikation und andererseits bei den Herzinsuffizienztypen HFrEF, HFpEF und dem hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Stadium A/B hatten. Basis für diese zweite Population bildeten zusätzlich zu den INH-Daten die drei weiteren KNHI-Studien DIAST-CHF, IKARIUS und ALDO-DHF.

Das INH-Kollektiv bestand aus 953 Patienten. Der vollständige Überlebensstatus nach 18 Monaten war für alle Patienten dokumentiert. Anämie war definiert als Hämoglobin <13 g/dl für Männer und <12 g/dl für Frauen, Niereninsuffizienz als

eGFR <60 ml/min/1,73m² und Eisenmangel als Ferritin <100 µg/l oder Ferritin 100-299 µg/l plus TSAT $<20\%$. Die Population wurde in acht Gruppen aufgeteilt abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel. Die Prävalenz wurde für die Gesamtstichprobe und jede Gruppe separat bestimmt. Der Einfluss auf Sterblichkeit jeder Ursache, Sterblichkeit aus kardiovaskulären Ursachen, Rehospitalisierung jeder Ursache und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz wurde für jede Gruppe unter Verwendung des Log Rank Tests und der Cox Regression untersucht. Die KNHI-Population bestand aus 3344 Patienten. Der vollständige Überlebensstatus nach 5 Jahren war für 2496 Patienten dokumentiert. Einerseits wurde die KNHI-Population in die vier AHA/ACC-Stadien eingeteilt und jedes Stadium wiederum in vier Gruppen abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz untergliedert. Die Prävalenz wurde für jedes Stadium und jeweils für jede Gruppe bestimmt. Der Einfluss auf Sterblichkeit jeder Ursache wurde für jede Gruppe unter Verwendung des Log Rank Tests und der Cox Regression untersucht. Andererseits wurde die KNHI-Population in die drei Herzinsuffizienztypen HF_rEF, HF_pEF und AHA/ACC-Stadium A/B eingeteilt und jeder Herzinsuffizienztyp wiederum in vier Gruppen abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz untergliedert. Die Prävalenz wurde für jeden Herzinsuffizienztypen und jeweils für jede Gruppe bestimmt. Der Einfluss auf Sterblichkeit jeder Ursache wurde für jede Gruppe unter Verwendung des Log Rank Tests und der Cox Regression untersucht.

Bei der akuten Herzinsuffizienz waren Anämie bei 30,6%, Niereninsuffizienz bei 42,0% und Eisenmangel bei 47,2% der Patienten vorhanden. 74,4% der Patienten waren von mindestens einer Komorbidität betroffen und bei 36,1% kam es zu Überschneidungen von zwei oder allen drei Komorbiditäten. Für den alleinigen Eisenmangel ließ sich kein Einfluss auf die Mortalität oder die Rehospitalisierung feststellen. Anämie und Niereninsuffizienz mit oder ohne Eisenmangel waren mit dem höchsten Risiko für Mortalität und Rehospitalisierung verbunden.

Für die Prävalenz von Anämie in den Stadien A, B, C1 und C2/D ergaben sich Werte von 3,1%, 7,6%, 16,5% und 29,8% und entsprechend für die Prävalenz

von Niereninsuffizienz 17,6%, 21,3%, 24,4% und 46,6%. Gemäß den Hazard Ratios waren die beiden Komorbiditäten in den Stadien B, C1 und C2/D mit einem erhöhten individuellen und kumulativen Risiko für Mortalität verbunden.

Patienten mit HFrEF wiesen die höchste Prävalenz von Anämie und Niereninsuffizienz auf (26,5% und 36,7%), gefolgt von Patienten mit HFpEF (9,5% und 22,6%) und Patienten im Stadium A/B (6,7% und 20,6%). Anämie und Niereninsuffizienz waren bei allen Herzinsuffizienztypen mit einem erhöhten individuellen und kumulativen Mortalitätsrisiko verbunden. Bei HFpEF war dies allerdings nur als Trend erkennbar.

Anämie und Niereninsuffizienz beeinflussten die Prognose bereits ab den hinsichtlich Herzinsuffizienz asymptomatischen Stadien. Ihre Prävalenz nahm mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz zu und sie kamen oft koinzident vor. Daher sollten bei Auftreten einer Komorbidität weitere diagnostische Anstrengungen unternommen werden, um mögliche behandelbare Ursachen ausfindig zu machen und somit die Prognose des Herzinsuffizienzpatienten zu verbessern. Weiterhin zeigten sich bei den Analysen der vorliegenden Arbeit die Limitationen von Definitionen beruhend auf komplex beeinflussten Schwellenwerten. Diese sollten im Rahmen künftiger Forschungsarbeiten daher kritisch hinterfragt werden. Verstärkte Anstrengungen müssen darauf gerichtet werden, Komorbiditäten bei der diagnostischen und therapeutischen Routineversorgung herzinsuffizienter Patienten mehr in den Fokus zu rücken.

6 Verzeichnisse

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Definitionen	11
Tabelle 2	Patientencharakteristika eingeteilt nach Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 25)	24
Tabelle 3	Patientencharakteristika der in die Analysen aus- versus eingeschlossenen Patienten	26
Tabelle 4	Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität und Rehospitalisierungen während 18 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel	28
Tabelle 5	Charakteristika von Patienten mit Anämie und Niereninsuffizienz eingeteilt nach Vorhandensein oder Fehlen von Eisenmangel (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 35)	34
Tabelle 6	Fallzahlen der Prävalenz- und Langzeitanalyse des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach Studie	36
Tabelle 7	Patientencharakteristika des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium bezogen auf a) die 3344 Patienten der Prävalenzanalyse und b) die 2496 Patienten der Langzeitanalyse (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 38)	37
Tabelle 8	Patientencharakteristika des Datensatzes des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz eingeteilt nach Herzinsuffizienztyp, Patienten bezüglich Herzinsuffizienz bisher asymptomatisch sind im Stadium A/B dargestellt, bezogen auf a) die Prävalenzanalyse (n=3344) b) die Langzeitanalyse (n=2496) (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 40)	39

Tabelle 9	Patientencharakteristika der in die Langzeitanalyse aus- versus eingeschlossenen Patienten	41
Tabelle 10	Vergleich von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzier- ter Ejektionsfraktion der INH-Studie und der Studien DI- AST-CHF und IKARIUS	43
Tabelle 11	Fallzahlen für Mortalität während 60 Monaten bei 202 Pa- tienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium A in Abhän- gigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	46
Tabelle 12	Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 881 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienz- stadium B in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	47
Tabelle 13	Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 822 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienz- stadium C1 in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Feh- len von Anämie und Niereninsuffizienz	48
Tabelle 14	Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität während 60 Monaten bei 591 Patienten im AHA/ACC-Herzinsuffizienz- stadium C2/D in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	50
Tabelle 15	Fallzahlen und Hazard Ratios für Mortalität nach 60 Mona- ten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz und eingeteilt nach hin- sichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischem Sta- dium A/B und symptomatischer Herzinsuffizienz mit redu- zierter und erhaltener Pumpfunktion	52

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Pathophysiologische Kaskade der Herzinsuffizienz	5
Abbildung 2	Venn Diagramm zur proportionalen Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel alleine sowie als Kombination aus zwei oder drei dieser Komorbiditäten	27
Abbildung 3	Kaplan-Meier-Kurven für Sterblichkeit jeder Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden	29
Abbildung 4	Kaplan-Meier-Kurven für Sterblichkeit aus kardiovaskulärer Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden	30
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Kurven für Rehospitalisierung jeder Ursache während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden	31
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Kurven für Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz während 540 Tagen Follow-up in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel von 953 Patienten, die nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden	32

Abbildung 7	Verteilung des Hämoglobins eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium und Geschlecht	42
Abbildung 8	Verteilung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate eingeteilt nach AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium	43
Abbildung 9	Häufigkeit von Anämie und Niereninsuffizienz in den AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadien A bis C2/D (n=3344)	45
Abbildung 10	AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadien A bis C2/D aufgeteilt nach individuellem und koinzidentem Auftreten von Anämie und Niereninsuffizienz (n=3344)	45
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Kurven von 881 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium B über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	47
Abbildung 12	Kaplan-Meier-Kurven von 822 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C1 über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	49
Abbildung 13	Kaplan-Meier-Kurven von 591 Patienten mit dem AHA/ACC-Herzinsuffizienzstadium C2/D über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	50
Abbildung 14	Häufigkeit von Anämie und Niereninsuffizienz eingeteilt nach hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischem Stadium A/B und symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (n=3344)	51
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Kurven von 1083 Patienten im hinsichtlich Herzinsuffizienz bisher asymptomatischen Stadium A/B über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	54

Abbildung 16	Kaplan-Meier-Kurven von 1259 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	55
Abbildung 17	Kaplan-Meier-Kurven von 154 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion über einen Zeitraum von 60 Monaten in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Anämie und Niereninsuffizienz	56

6.3 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016.
2. Braunstein, J.B., et al., Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(7): p. 1226-33.
3. Klip, I.T., et al., The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(6): p. 655-62.
4. Hunt, S.A., et al., 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(15): p. e1-e90.
5. Weinbrenner, S., et al., [The German National Disease Management Guideline "Chronic Heart Failure"]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. 137(5): p. 219-27.
6. Lip, G.Y., C.R. Gibbs, and D.G. Beevers, ABC of heart failure: aetiology. *Bmj*, 2000. 320(7227): p. 104-7.
7. Ho, K.K., et al., Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*, 1993. 88(1): p. 107-15.
8. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland 2006. Kapitel 5.3.1 Krankheitskosten nach Erkrankung. <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2006.pdf> Stand 07.11.2016.
9. Lloyd-Jones, D.M., et al., Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2002. 106(24): p. 3068-72.
10. Mosterd, A. and A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007. 93(9): p. 1137-46.
11. Silva, D. and M.A. Gomez-Sanchez, Heart Failure: A New Epidemic of Cardiovascular Disease. *Acta Med Port*, 2016. 29(1): p. 10-1.
12. McMurray, J.J. and S. Stewart, Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 2000. 83(5): p. 596-602.
13. Neumann, T., et al., Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(16): p. 269-75.
14. Burt, V.L., et al., Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*, 1995. 26(1): p. 60-9.
15. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): p. 1383-9.

16. Pitt, B., et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 341(10): p. 709-17.
17. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987. 316(23): p. 1429-35.
18. Mosterd, A., et al., The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 2001. 22(15): p. 1318-27.
19. Stewart, S., et al., More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001. 3(3): p. 315-22.
20. Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2014. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, Stand 22.04.2016.
21. Tavazzi, L., et al., Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail*, 2013. 6(3): p. 473-81.
22. Ammar, K.A., et al., Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*, 2007. 115(12): p. 1563-70.
23. Chioncel, O., et al., Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1574-1585.
24. Berry, C., et al., Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *Qjm*, 2015.
25. Mentz, R.J., et al., Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(21): p. 2281-93.
26. McMurray, J.J., et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2012. 14(8): p. 803-69.
27. Redelmeier, D.A., S.H. Tan, and G.L. Booth, The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med*, 1998. 338(21): p. 1516-20.
28. Brenner, S., S. Stork, and C.E. Angermann, [Treatment of chronic left ventricular failure]. *Internist (Berl)*, 2009. 50(12): p. 1325-36.
29. Bauriedel, G., D. Skowasch, and B. Lüderitz, Die chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl*, 2005. 102: p. 592-601.
30. Angermann, C., Comorbidities in heart failure: a key issue. *European Journal of Heart Failure Supplements*, 2009. 8: p. i5-i10.

31. Mahapatra, H.S., et al., Cardiorenal syndrome. *Iran J Kidney Dis*, 2009. 3(2): p. 61-70.
32. Silverberg, D., et al., The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18 Suppl 8: p. viii7-12.
33. Luo, N. and R.J. Mentz, A Gordian knot: disentangling comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(7): p. 759-61.
34. Anand, I.S. and P. Gupta, Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*, 2018. 138(1): p. 80-98.
35. Schefold, J.C., et al., Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 2016. 12(10): p. 610-23.
36. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1968. 405: p. 5-37.
37. World Health Organisation. Nutrition. Publications. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1, Stand 27.05.2016.
38. W. Behnisch, M.M., A. Kulozik, AWMF Leitlinie Eisenmangelanämie. 2016.
39. Izaks, G.J., R.G. Westendorp, and D.L. Knook, The definition of anemia in older persons. *Jama*, 1999. 281(18): p. 1714-7.
40. Guralnik, J.M., et al., Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, 2004. 104(8): p. 2263-8.
41. Dubois, R.W., et al., Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Curr Med Res Opin*, 2006. 22(2): p. 385-95.
42. Opasich, C., et al., Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2005. 26(21): p. 2232-7.
43. Ezekowitz, J.A., F.A. McAlister, and P.W. Armstrong, Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003. 107(2): p. 223-5.
44. Mahfoud, F., et al., [Comorbidity: anemia and heart failure]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009. 134(16): p. 825-30.
45. von Haehling, S. and S.D. Anker, Cardio-renal anemia syndrome. *Contrib Nephrol*, 2011. 171: p. 266-73.
46. Weiss, G. and L.T. Goodnough, Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(10): p. 1011-23.
47. Baggish, A.L., et al., Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: Independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure Results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta*, 2007. 381(2): p. 145-50.

48. Young, J.B., et al., Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol*, 2008. 101(2): p. 223-30.
49. Tarantini, L., et al., Prevalence and prognostic role of anaemia in patients with acute heart failure and preserved or depressed ventricular function. *Intern Emerg Med*, 2013. 8(2): p. 147-55.
50. Kajimoto, K., N. Sato, and T. Takano, Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(6): p. 568-76.
51. Edelmann, F., et al., Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*, 2011. 100(9): p. 755-64.
52. Iorio, A., et al., Prevalence and prognostic impact of non-cardiac comorbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*, 2018. 20(9): p. 1257-1266.
53. Latado, A.L., et al., Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2006. 98(12): p. 1631-4.
54. Anand, I., et al., Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, 2004. 110(2): p. 149-54.
55. Go, A.S., et al., Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the ANEMIA in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*, 2006. 113(23): p. 2713-23.
56. Sharma, R., et al., Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*, 2004. 25(12): p. 1021-8.
57. Peyrin-Biroulet, L., N. Williet, and P. Cacoub, Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2015. 102(6): p. 1585-94.
58. Costa Matos, L., et al., Iron stores assessment in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2013. 48(6): p. 712-8.
59. Cappellini, M.D., et al., Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*, 2017. 92(10): p. 1068-1078.
60. Dignass, A., K. Farrag, and J. Stein, Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*, 2018. 2018: p. 9394060.
61. Fonseca, C., et al., Prevalence and prognostic impact of anemia and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. *Eur J Haematol*, 2017. 99(6): p. 505-513.
62. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. World Health Organization, 2011.
63. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017. 390(10100): p. 1211-1259.

64. Fonseca, C., et al., Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*, 2016. 46(4): p. 470-8.
65. Feelders, R.A., et al., Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest*, 1998. 28(7): p. 520-7.
66. Doehner, W., et al., [Iron Deficiency in Chronic Heart Failure: Diagnostic Algorithm and Present-Day Therapeutic Options]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017. 142(10): p. 752-757.
67. Ponikowski, P., et al., Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*, 2015. 36(11): p. 657-68.
68. Ponikowski, P., et al., The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*, 2015. 17(3): p. 329-39.
69. Hughes, C.M., et al., Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. 22(4): p. 376-82.
70. Lourenco, B.H., et al., Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*, 2009. 93(5): p. 541-8.
71. Nemeth, E., et al., Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 2003. 101(7): p. 2461-3.
72. Nemeth, E., et al., Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004. 306(5704): p. 2090-3.
73. Ganz, T., Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*, 2013. 93(4): p. 1721-41.
74. Nemeth, E., et al., IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hpcidin. *J Clin Invest*, 2004. 113(9): p. 1271-6.
75. Rajendiran, K.S., et al., Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci*, 2014. 71(1): p. 29-32.
76. Vasan, R.S., et al., Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003. 107(11): p. 1486-91.
77. Jankowska, E.A., et al., Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010. 31(15): p. 1872-80.
78. Yeo, T.J., et al., Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(10): p. 1125-32.
79. Jankowska, E.A., et al., Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*, 2014. 35(36): p. 2468-76.

80. Belmar Vega, L., et al., Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention. *Nefrologia*, 2016. 36(3): p. 249-54.
81. Stevens, P.E. and A. Levin, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2013. 158(11): p. 825-30.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013. 3: p. 1-150.
83. Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004. 351(13): p. 1296-305.
84. Levey, A.S., et al., National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 2003. 139(2): p. 137-47.
85. Chadban, S.J., et al., Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(7 Suppl 2): p. S131-8.
86. United States Renal Data System. Annual Data Report. https://www.usrds.org/2015/view/v1_02.aspx, Stand 04.05.2016.
87. Kajimoto, K., et al., Associations of anemia and renal dysfunction with outcomes among patients hospitalized for acute decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(11): p. 1912-21.
88. Yancy, C.W., et al., Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. 76-84.
89. Steinberg, B.A., et al., Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 2012. 126(1): p. 65-75.
90. Heywood, J.T., et al., High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*, 2007. 13(6): p. 422-30.
91. Smith, D.H., et al., Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013. 6(3): p. 333-42.
92. Smith, G.L., et al., Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(10): p. 1987-96.
93. Mehrhof, F., et al., A network against failing hearts--introducing the German "Competence Network Heart Failure". *Int J Cardiol*, 2010. 145(1): p. 135-8.

94. Angermann, C.E., et al., Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail*, 2012. 5(1): p. 25-35.
95. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30(6): p. 473-83.
96. Ertl, G., S. Stork, and R. Borste, [Competence Network Heart Failure (CNHF). Together against heart failure]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2016. 59(4): p. 506-13.
97. Kompetenznetz Herzinsuffizienz. <http://knhi.de/>, Stand 13.06.2016.
98. Edelmann, F., et al., Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J*, 2011. 161(4): p. 797-804.
99. Ruppert, V., et al., Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*, 2010. 18(6): p. 694-9.
100. Edelmann, F., et al., Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail*, 2010. 12(8): p. 874-82.
101. Guder, G., et al., Reverse epidemiology in different stages of heart failure. *Int J Cardiol*, 2015. 184: p. 216-24.
102. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. 18(12): p. 1440-63.
103. Devereux, R.B., et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986. 57(6): p. 450-8.
104. Paulus, W.J., et al., How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007. 28(20): p. 2539-50.
105. Smilde, T.D., et al., Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*, 2006. 114(15): p. 1572-80.
106. Pacific Northwest National Laboratory Venn Diagram Plotter. <https://omics.pnl.gov/software/venn-diagram-plotter>, Stand 19.12.2018.
107. Mentz, R.J., et al., Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*, 2014. 7(3): p. 401-8.

108. Malenica, M., et al., Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch*, 2017. 71(2): p. 132-136.
109. Westenbrink, B.D., et al., Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*, 2007. 28(2): p. 166-71.
110. Montero, D., et al., True Anemia-Red Blood Cell Volume Deficit-in Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail*, 2017. 10(5).
111. Matsuo, S., et al., Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(6): p. 982-92.
112. Nunez, J., et al., Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(7): p. 798-802.
113. Cohen-Solal, A., et al., High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(9): p. 984-91.
114. Klip, I.T., et al., Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013. 165(4): p. 575-582.e3.
115. Lopez, A., et al., Iron deficiency anaemia. *Lancet*, 2016. 387(10021): p. 907-16.
116. Grote Beverborg, N., et al., Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*, 2018. 11(2): p. e004519.
117. Jankowska, E.A., et al., Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2015. 182: p. 517-22.
118. Fernandez-Rodriguez, A.M., et al., Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1999. 34(3): p. 508-13.
119. Harjola, V.P., et al., Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010. 12(3): p. 239-48.
120. Blair, J.E., et al., 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. *Eur Heart J*, 2011. 32(20): p. 2563-72.
121. von Haehling, S., et al., Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2010. 99(2): p. 107-13.
122. Schefold, J.C., et al., Single baseline serum creatinine measurements predict mortality in critically ill patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail*, 2015. 2(4): p. 122-128.
123. Formiga, F., et al., Clinical characteristics and one-year mortality according to admission renal function in patients with a first acute heart failure hospitalization. *Rev Port Cardiol*, 2018. 37(2): p. 159-165.
124. Flores-Blanco, P.J., et al., Cystatin C-based CKD-EPI equations and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting outcomes in acutely decompensated heart failure. *Clin Cardiol*, 2015. 38(2): p. 106-13.
125. Felker, G.M., et al., Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 2003. 92(5): p. 625-8.

126. Hamaguchi, S., et al., Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*, 2009. 73(10): p. 1901-8.
127. Androne, A.S., et al., Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2003. 107(2): p. 226-9.
128. Rubio-Gracia, J., et al., Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*, 2018. 258: p. 185-191.
129. Greene, S.J., et al., Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*, 2013. 15(12): p. 1401-11.
130. Parikh, A., et al., Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail*, 2011. 4(5): p. 599-606.
131. Gonzalez-Costello, J., et al., Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018. 18(1): p. 206.
132. Lewis, G.D., et al., Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2017. 317(19): p. 1958-1966.
133. Siirila-Waris, K., et al., Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*, 2006. 27(24): p. 3011-7.
134. Ridker, P.M., et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(12): p. 1119-1131.
135. Toblli, J.E., et al., Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(17): p. 1657-65.
136. Swedberg, K., et al., Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2013. 368(13): p. 1210-9.
137. Anker, S.D., et al., Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009. 361(25): p. 2436-48.
138. Anker, S.D., et al., Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2018. 20(1): p. 125-133.
139. Kengne, A.P., et al., Anaemia, haemoglobin level and cause-specific mortality in people with and without diabetes. *PLoS One*, 2012. 7(8): p. e41875.
140. Penno, G., et al., Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetol*, 2018. 55(6): p. 603-612.

141. Das, S.R., et al., Relation of lower hematocrit to progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure (from the Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention trial). *Am J Cardiol*, 2005. 96(6): p. 827-31.
142. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. *N Engl J Med*, 1992. 327(10): p. 685-91.
143. Dries, D.L., et al., The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(3): p. 681-9.
144. O'Meara, E., et al., Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*, 2006. 113(7): p. 986-94.
145. Lofman, I., et al., Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*, 2016. 3(1): p. e000324.
146. Bohm, M., et al., Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(3): p. 325-33.
147. Lu, K.J., et al., Cardiorenal anemia syndrome as a prognosticator for death in heart failure. *Am J Cardiol*, 2013. 111(8): p. 1187-91.
148. Zoppini, G., et al., Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*, 2010. 210(2): p. 575-80.
149. van Deursen, V.M., et al., Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(1): p. 103-11.
150. Oh, J.K. and B.A. Borlaug, Stage B heart failure: is it more common than we think? *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(3): p. 267-9.
151. Kosmala, W., C.L. Jellis, and T.H. Marwick, Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(3): p. 257-66.
152. Kaneko, H., et al., Clinical characteristics and long-term clinical outcomes of Japanese heart failure patients with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction: a prospective cohort of Shinken Database 2004-2011. *J Cardiol*, 2013. 62(2): p. 102-9.
153. Triposkiadis, F., et al., Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(7): p. 744-58.
154. Scrutinio, D., et al., The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(1): p. 61-7.
155. Ather, S., et al., Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(11): p. 998-1005.
156. de Silva, R., et al., Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2006. 98(3): p. 391-8.

157. Al-Ahmad, A., et al., Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 38(4): p. 955-62.
158. Adams, K.F., Jr., et al., 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.

7 Anhang

DIAST-CHF

Die DIAST-CHF Studie ist eine prospektive, offene, multizentrische Studie, die Prävalenz und Verlauf von Patienten mit diastolischer Dysfunktion bzw. diastolischer Herzinsuffizienz in einem Risikokollektiv untersuchte. Die Fälle wurden über die hausärztliche Praxis identifiziert sowie rekrutiert. Die zwischen 50 und 85 Jahre alten Patienten mussten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom, Zeichen der Arteriosklerose oder eine ärztlich gestellte Diagnose einer Herzinsuffizienz aufweisen.

Die Einschlusskriterien für DIAST-CHF waren ein schriftliches Einverständnis und ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren. Weiterhin mussten die Patienten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom, Zeichen der Arteriosklerose oder eine dokumentierte, ärztlich gestellte Diagnose Herzinsuffizienz aufweisen. Als Ausschlusskriterien wurden mangelhafte Compliance, nicht ausreichende Kommunikationsfähigkeit, Erkrankungen, bei denen die Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt war sowie geographische Gründe, die eine Teilnahme unmöglich machten, aufgeführt.

IKARIUS

Bei der Kohortenstudie IKARIUS konzentrierten sich die Forscher auf die Pathologie der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und gingen den Fragen auf den Grund, ob in Familien mit DCM eine genetische Verbindung bzw. Prädisposition mit Autoimmun- oder Infektionskrankheiten besteht und ob es eine veränderte Regulation der Expression von verantwortlichen Genen gibt. Patienten, die an die kardiologische Abteilung der Universitätsklinik Marburg mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz überwiesen wurden, wurden fortlaufend überprüft, um Fälle mit DCM zu identifizieren. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem vergrößerten linken Ventrikel und einer eingeschränkten Pumpfunktion bei Abschluss einer KHK.

Die Einschlusskriterien setzten ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren bei Diagnosestellung und eine schriftliche Einverständniserklärung voraus und sahen eine LVEF von <45% in der Echokardiographie vor. Des Weiteren musste einer der zwei folgenden Punkte zutreffen: LVEDD $\geq 117\%$ des erwarteten Wertes (Henry-Index, alternativ: LVEDD >51 mm und Gewicht <60 kg, >53 mm und <70 kg, >56 mm und <80 kg, >57 mm und <90 kg, >59 mm und <100 kg, >60 mm und >100 kg) oder LVEDD $\geq 112\%$ und AV-Block, Linksschenkelblock oder Vorhofflimmern vor dem 50. Lebensjahr. Die Ausschlusskriterien lauteten wie folgt: Koronarstenose, arterielle Hypertonie mit Endorganschäden, Blutdruck >140/80 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) unter antihypertensiver Therapie, relevantes Klappenvitium, mangelnde Kooperationsbereitschaft, psychische, mentale oder sprachliche Probleme, die eine Einwilligungsfähigkeit und/oder das Verständnis der Fragebögen beeinflussen konnten sowie eine Verpflichtung bei einer anderen Studie, die die Teilnahme an der vorliegenden Verlaufsbeobachtung verbot.

ALDO-DHF

Die ALDO-DHF Studie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte, parallele, Phase-IIb-Medikamentenstudie. Es sollte erforscht werden, ob Spironolacton bei Patienten mit HFpEF im Vergleich zu Placebo die maximale Belastbarkeit und die diastolische Funktion verbessert. Alle teilnehmenden Studienzentren suchten fortlaufend nach ambulanten und stationären Patienten, die die Vorauswahlkriterien erfüllten. Die Haupteinschlusskriterien waren: Alter ≥ 50 Jahre, NYHA-Klasse II/III, erhaltene LVEF ($\geq 50\%$) und echokardiographischer Beweis einer diastolischen Dysfunktion.

Folgende Einschlusskriterien mussten alle auf einen potentiellen Patienten zutreffen: Herzinsuffizienz-Symptome (NYHA \geq II), LVEF $\geq 50\%$ unter Ruhebedingungen, Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern, bei Sinusrhythmus echokardiographische Parameter der diastolischen Dysfunktion (Grad ≥ 1), Peak Sauerstoffaufnahme ≤ 25 ml/kg/min, Alter ≥ 50 Jahre sowie eine schriftliche Einverständniserklärung. Traf eines der folgenden Ausschlusskriterien zu, durfte der Patient nicht in die Studie aufgenommen werden: Lungenerkrankung (Vitalkapazität $< 80\%$ oder Einsekundenkapazität $< 80\%$ in der Spirometrie), Body Mass Index ≥ 36 kg/m², psychische Erkrankung mit zu erwartenden Interaktionen bezüglich der Studienendpunkte, dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber einem Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, dokumentierte HFrEF (LVEF $\leq 40\%$), Änderungen in der Medikation innerhalb der letzten zwei Wochen vor der Screening-Visite, signifikante KHK, bekannte Kontraindikationen für Spironolacton, Laborauffälligkeiten (Kalium $\geq 5,1$ mmol/l, Hämoglobin ≤ 11 g/dl, Hämatokrit $\leq 33\%$), schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 1,8$ mg/dl oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Kalium-Substitution, hoch dosierte Acetylsalicylsäure (> 500 mg/d), dauerhafte Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Digitalis, insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit einer Ketoazidose in der Vorgeschichte, vermutete metabolische Azidose, Hypotonie (Blutdruck < 90 mmHg systolisch und/oder < 50 mmHg diastolisch), Eigenschaften, die die Compliance beeinflussen konnten (z. B. Demenz, Substanzmissbrauch), schwangere oder stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne effektive Kontrazeption, gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien, Therapie mit einem Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten drei Monate oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben:

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann für die Bereitstellung des Themas und die engagierte und verlässliche Betreuung bedanken. Ihre Unterstützung auch bei der Erstellung von Kongressbeiträgen war immer konstruktiv und unermüdlich.

Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Faller danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Gülmisal Güder, die jederzeit und mit viel Geduld alle meine Fragen beantwortete und mich mit fachlichen Ratschlägen und hilfreichen Anmerkungen unterstützte. Vielen Dank auch an Frau Dr. Almuth Marx und Frau Carolin Malsch für die hilfreiche Unterstützung vor allem zum statistischen Teil der Arbeit.

Ich möchte es auch nicht versäumen, allen Patienten zu danken, die mit ihrer Teilnahme an den Studien des KNHI diese Arbeit erst ermöglichten.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Eltern Mechthild Serwe-Kordsmeyer und Volker Kordsmeyer und meine Schwester Laura Kordsmeyer für ihre Zeit und Anstrengung als Korrekturleser.

Danken möchte ich auch Marie Greupner, Sophia Löble und Jürgen Stegmann für den andauernden Rückhalt nicht nur während dieser Arbeit.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner lieben Familie. Ihr habt mir das Studium ermöglicht und unterstützt mich immer. Ich danke euch.